

teins – properties, methods of assay, clinical significance]. *Labor. medicina*, 7, 29–37.

10. Sheshunov, I. V., Petrov, D. S. et. al. (2006). *Metody statisticheskogo analiza v medicine*. Kirov: 112.

11. Kobsar, A. (2006). *Prikladnaya matematicheskaya statistika [Applied Mathematical Statistics]*. Moscow: Physmatlit, 238.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Корпачева-Зінич О. В.
Дата надходження рукопису 18.11.2015*

Кушнарєва Наталія Миколаївна, старший науковий співробітник, відділення клінічної фармакології та вікової ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: natalijakush@yandex.ua

УДК: 616.5 – 002.4 – 099 – 07:616.15 – 07] – 092

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57330

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЦИРКУЛЯЦІЙНО-ГІДРАТАЦІЙНОГО ТА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНІВ В ПЕРЕБІГУ ТОКСИЧНОГО ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ

© Н. В. Іванюшко-Назарко

Обстежено 13 хворих токсичним епідермальним некролізом (ТЕН) медикаментозного генезу, встановлено значні циркуляторно-гідратаційні розлади (низький артеріальний систолічний і пульсовий тиск, вкрай низький ЦВТ, шоківий індекс 2–3 ступеню) та порушення кислотно-основного стану (метаболічний ацидоз, субкомпенсований дихальним алкалозом, зсув буферних основ), що потребують адекватної волемічної корекції, з урахуванням визначених патогенетичних ланок даного дерматозу

Ключові слова: *медикаменти, синдром Лайєлла, гомеостаз, гемоциркуляція, ацидоз, дерматоз, метаболізм*

Aim: *the aim of our research was the study of changes of circulation and hydration and acid-based statuses at the different stages of TEN clinical course and it gives a possibility for further optimization of therapy of this kind of patients and to diminish lethality.*

Methods. *There were observed 13 patients with toxic epidermal necrolysis, 8 men and 5 women. For assessment of the state of patients and the clinical course were determined the next parameters of homeostasis: hematocrit, central venous pressure (CVP), arterial pressure (systolic, diastolic, sphygmic ones), blood plasma osmolarity, extracellular liquid and circulating blood volume deficiency, diurnal diuresis, Allover shock index, the determination of the main acid-based status parameters.*

Results. *The examined patients with the different variants of TEN clinical course in the period of detailed clinical picture were at the state of essential circulation and hydration disorders that were verified by the low arterial systolic and sphygmic pressure and extremely low CVP. The patients with TEN were in shock of the 2–3 degree according to the rate of the shock index. In patients with TEN were fixed metabolic acidosis, subcompensated by the respiratory alkalosis with the deviation of buffer bases.*

Conclusions. *So in patients with TEN were noticed the essential disorders of hemostasis, caused by dehydration characterized with circulation instability as an effect of extracellular isotonic dehydration. Depending on the period of disease hemodynamic and oxygenated disorders are attended with metabolisms disturbance. The fixed deviation of buffer bases essentially oxidizes the internal medium of organism and allow suggest the circulating genesis of these disorders. So only the learning pathogenetic links of so heavy dermatosis as toxic epidermal necrolysis allows carry out the pathogenetically grounded therapy and diminish lethality*

Keywords: *medicaments, Lyell syndrome, homeostasis, hemocirculation, acidosis, dermatosis, metabolism*

1. Вступ

У зв'язку із зростанням на фармацевтичному ринку кількості медикаментів та всебічна реклама цих препаратів, як в засобах масової інформації так і в повсякденному житті, призводить до масового самолікування населення. Все частіше пацієнти звертаються за допомогою лікарів вже будучи самолікованими різноманітною кількістю препаратів, як результат ми спостерігаємо, або ж стійкі форми

того чи іншого дерматозу, або ж розвиток алергії на медикаменти.

Алергію на медикаменти можуть провокувати і стани, що викликані впливом на організм несприятливими факторами навколишнього середовища, генетичною схильністю, загальною алергізацією організму, шкідливими умовами праці, хронічними захворюваннями та інше, а також нерідко необґрунтованим призначенням хворим одночасно великої

кількості лікарських засобів при проведенні комплексної медикаментозної терапії [1–4].

Клінічні прояви алергії на медикаменти різноманітні це і кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, багатоформна ексудативна еритема, при середньо важкому ступеню прояву алергії, так і анафілактичний шок, синдром Лаелла (токсичний епідермальний некроліз), важкі ураження внутрішніх органів – міокардит з порушенням ритму, нефротичний синдром, тощо, – при важкому ступеню прояву алергії (згідно поділу фармаконагляду України).

2. Обґрунтування дослідження

Результатом впливу медикаментів чи інших факторів на організм є складна реакція, окремі патогенетичні ланки якої недостатньо досліджено. При цих станах охарактеризована загальна спрямованість змін обміну речовин, більш детально при ТЕН [5–7], однак відомості про порушення, гідратаційно-циркуляційного та кислотно-основного стану (КОС), одиничні та суперечливі [8–10].

Синдром Лайелла, або токсичний епідермальний некроліз одна з найтяжчих токсико-алергічних реакцій на медикаменти, що часто призводить до летального висліду (базується переважно на 4 типі алергічних реакцій) і проявляється гектичною температурою тіла, вираженою інтоксикацією, біллю у горлі, суглобах, тахікардією. Шкіра тулуба, кінцівок, інколи – обличчя стає різко гиперемірованою з синюшним відтінком, великою кількістю різної величини пухирів. Епідерміс легко відслоюється, некротизується, утворюючи великі ерозовані поверхні з «лахміттями» шкіри, виразками на слизових оболонках. Можуть спостерігатися токсичні і інфекційні ураження багатьох внутрішніх органів. Смертність при синдромі Лаелла досягає 30–50 % [11]. Щодо етіології, патогенезу, клінічних особливостей, лабораторних змін одного з найважчих ускладнень синдрому Лайелла (СЛ) – шокового стану, до сьогоднішнього дня немає єдиної думки [12–14].

Органотропність лікарських речовин визначається їх дозою і хімічними особливостями. Клітинні мембрани є першими спеціалізованими напівпровідними ліпопротеїновими бар'єрами, які протидіють проникненню токсичних речовин до рецепторів інтрацелюлярних утворень різноманітних клітин. Швидке і значне їх проникнення визначає ступінь важкості інтоксикації і можливість виникнення шоку [15].

В патогенезі шокового стану при ТЕН первинні інтрацелюлярні ураження є основними механізмами. У виникненні останніх безпосередню участь беруть процеси, що відбуваються в таких органелах, як мітохондрії, лізосоми і в ензимних ланках протоплазми клітин мозку, серця, печінки, нирок і кров'яних тілець [16]. У деяких хворих спостерігається лейкопенія і дисбаланс Т-лімфоцитів з глибоким виснаженням Т-хелперів та незначною зміною кількості Т-супресорів [17].

Клінічний перебіг ТЕН характеризується фазним перебігом [18, 19]. Продромальна фаза роз-

вивається після вживання ліків переважно через 24 години. У хворого проявляється пекучий біль шкіри, зміни на слизовій оболонці порожнини рота, очей, статевих органів, зрідка відчуття печіння і свербіння. В еруптивній фазі у хворих спостерігаються різноманітні зміни на шкірі (дифузне почервоніння, макульозна висипка, як при скарлатині, або корі). На цьому тлі виникає швидке утворення міхурців з серозним або геморагічним вмістом (симптом «змоченої білизни»), відшарування шкіри і звисання епідермісу, що особливо спостерігається на бокових поверхнях тулуба (симптом Шеклакова – «груші») [20]. Хоч на вигляд шкіра здорова, однак при механічному терті вона легко відходить (позитивний симптом Нікольського та Асбо-Ханзена). Площа ураженої шкіри, як правило, більше 20 % і деколи може досягати до 100 %. При цьому залишається не втягнутою у процес волосиста частина голови. Гемодинамічні показники в межах фізіологічної норми [21].

Одночасно з цими явищами наростає гіповолемія як наслідок нагромадження рідини в міхурцях [22]. Гіповолемія призводить до згущення крові і розладів обмінних процесів в тканинах, гіпоксії і метаболічних порушень. Стадія триває від 4 до 10 днів захворювання [23].

Кризова фаза ТЕН характеризується тим, що після розриву міхурців утворюються значні ерозивні поля, десквамація епідермісу, втрата значної кількості лімфи. Виразковуються і кровоточать слизові оболонки. Розвиваються важкі деструктивні зміни дихальних шляхів, очей, статевих органів, посилюються явища гіповолемії і гемоконцентрації. Метаболічний синдром проявляється диспротеїнемією, азотемією, дизелектролітемією і дискоагулемією [10].

Інтенсивну терапію необхідно розпочинати з протишокових засобів, поступово розширюючи комплекс заходів в залежності від глибини циркуляторних розладів. Лікування повинно бути комплексним, але не поліпрагматичним. Комплекс цих заходів обумовлений тим, що механізми, які безпосередньо спричиняють шоковий стан, пов'язані з гіповолемією, гіпоксією, патологічними порушеннями метаболічних процесів.

Вирішальним лікувальним засобом в боротьбі з гіповолемією вважається інфузійна терапія. Цей вид терапії спрямований на відновлення об'єму циркулюючої крові відповідно до фізіологічних параметрів, а саме відновлення абсолютного або відносного дефіциту рідкої частини крові, відновлення нормальних співвідношень між об'ємом рідини, з одного боку, і електролітами, білками і клітинними елементами крові, з іншого, а також доведення основних гемодинамічних показників [10]. Здійснення інфузійної терапії проводиться за допомогою водно-електролітних розчинів: розчин Рінгера-Локка, Рінгера, лактату натрію, плазмозамінники, плазма. До вказаних розчинів додаються лужні розчини, дозовані відповідно до глибини метаболічних розладів [24].

При прогресуючому розвитку шоку з вираженою абсолютною гіповолемією і вазоконстрикцією

паралельно для ліквідації шунтових реакцій включаються вазодилататори або гангліоблокатори, що усувають вазоконстрикцію і ослабляють периферичний опір, внаслідок чого поліпшується мікроциркуляція і кисневе живлення тканин [25].

Кортикостероїди мають виключно сприятливу дію на організм при шоківих станах [11]. Глюкокортикоїди, особливо преднізолоніві і дексаметазоніві похідні, мають вазодилатативні властивості в ділянці легенів і спланхнікоабдомінального кровообігу, блокують альфа-рецептори і проявляють лізосомнопротекційні ефекти, що запобігає руйнуванню і дії на них ензимів, відновлюють обмінні реакції шляхом трансформації анаеробного типу обміну в аеробний, молочної кислоти в глюкозу, нормалізують коефіцієнт лактат/піруват і сприяють компенсації метаболічного ацидозу. Парентерально вводяться в максимальних терапевтичних дозах до отримання бажаного результату.

3. Мета дослідження

Вивчення змін циркуляційно-гідратаційного та кислотного-основного стану при різних стадіях перебігу ТЕН, що дасть можливість в подальшому оптимізувати терапію таких хворих та зменшити летальність.

4. Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 13 хворих на токсичний епідермальний некроліз з них 8 чоловіків та 5 жінок, які лікувалися у Львівській комунальній інфекційній клінічній лікарні та її реанімаційному відділенні, реанімаційних відділеннях Львівської обласної клінічної лікарні, 8-ої міської комунальної клінічної лікарні м. Львова. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб у віці від 19 до 27 років, з них 12 жінок і 8 чоловіків.

Для оцінки стану хворих на ТЕН, динаміки перебігу захворювання нами визначалися наступні показники: гематокрит, ЦВТ, АТ(систоличний, діастолічний, пульсовий) крові, осмолярність плазми, дефіцит позаклітинної рідини, дефіцит об'єму циркулюючої крові, добовий діурез, шоківий індекс Альгвера та визначення показників КОС хворим на ТЕН.

Кислотно-основний стан (КОС) визначався: методом Аструпа за допомогою апарата «MicroAstrup» (виробництво Данія).

Шоківий індекс Альгвера – це відношення частоти серцевих скорочень до систолічного АТ, дозволяє приблизно встановити величину дефіциту волемії і підібрати об'єм і темп інфузійної терапії. При шоківі 1-го ступеня (шоківий індекс Альгвера 0,8 і нижче; АТ – 100–90 мм.рт.ст) приблизний дефіцит об'єму біля 1 л. При шоківі 2-го ступеня – тахікардія до 130 хв⁻¹ систолічний АТ 85–60 мм рт. ст., шоківий індекс 0,9–1,2. Приблизний дефіцит об'єму циркулюючої крові біля 2 л. При шоківі 3-го ступеня – пульс до 140 хв⁻¹, систолічний АТ не перевищує 60 мм рт. ст. Індекс Альгвера 1,3 і вище. Приблизна втрата об'єму 2–2,5 л [26].

Для оцінки втрати позаклітинної рідини проводилося визначення дефіциту об'єму за формулою Th.-O. Lindenschmidt'a [27].

Основну частину осмотичного тиску плазми складають електроліти, глюкоза, сечовина, білки. Осмолярність плазми (Росм, мосм/л) розраховували за формулою:

$$\text{Росм (мосм/л)}=2[\text{Na}]+[\text{глюкоза}]+[\text{сечовина}](\text{ммоль/л}). \quad (1)$$

Площу ураженої шкіри (міхури та ерозії) визначали за правилом «дев'ятки», – ділянки тіла людини кратні дев'яти. Дане правило установлює відсоток поверхні частин тіла до повної площі поверхні тіла [23].

5. Результати досліджень

При вивченні хворих на токсичний епідермальний некроліз було виділено три варіанти перебігу ТЕН:

– сприятливий (легкий ступінь тяжкості) у 5 (38,5 %) хворих – незначні обмінні розлади, помірне інфекційне ускладнення, загальносоматичний стан середнього ступеня важкості, видужання;

– гострий (середній ступінь тяжкості – другий період) у 5 (38,5 %) хворих – прогресуюче погіршення клінічного стану, прострація, кома, азотемія, функціональна недостатність легенів і печінки, геморагічний некроз надниркових залоз, серцева слабкість;

– блискавичний у 3 (23,0 %) хворих – шкіра пошкоджена на 80–90 %, вторинна інфекція, адинамія.

Обстежені нами хворі на різні варіанти перебігу ТЕН перебували у стані значних циркуляторно-оксигенаційних розладів.

Таблиця 1

Зміни показників циркуляційно-гідратаційного стану (M±m) хворих залежно від клінічного варіанту перебігу токсичного епідермального некролізу

Характер змін циркуляційно-гідратаційного стану хворих ТЕН	Хворі з різним клінічним перебігом ТЕН			Контрольна група, n=20
	блискавичний, n=3	гострий, n=5	сприятливий, n=5	
АТ, мм рт. ст.: систолічний	70,5±3,0*	85,0±3,5*	105,0±5,0	118,5±2,3
АТ, мм рт. ст.: діастолічний	45,0±2,0	65,0±3,0	70,0±2,0	68±1,7
АТ, мм рт. ст.: пульсовий	26,2±1,5*	24,6±1,5*	30,1±2,1	44,9±0,6
ЦВТ, мм вод. ст.	20,0±5,0*	30,5±1,0*	40,0±2,0	70±4
ЧСС, уд/хв ⁻¹	132,0±8,0	114,0±5,0	96,0±4,2	69,5±1,3
Шоківий індекс Альгвера	1,32±0,18*	1,25±0,10	1,10±0,07	0,69±0,01
Дефіцит позаклітинної рідини, л	2,25±0,44	1,86±0,31	1,10±0,25	0,2±1,2
Добовий діурез, мл	505±10*	530±15	580±20	1,315±23,1

Примітка: відмінності достовірні між показниками у хворих та здорових осіб при p<0,05 – *

У хворих на ТЕН були визначені показники КОС методом Аструпа (табл. 2).

Таблиця 2
Показники кислотно-основного стану крові (М±m) у хворих з різними варіантами перебігу ТЕН

Показники КОС крові хворих ТЕН	Перебіг ТЕН			Контрольна група, n=20
	блискавичний, n=3	гострий, n=5	сприятливий, n=5	
pH	7,20±0,01	7,21±0,01	7,23±0,01	7,4±0,01
SB, ммоль/л	16,89±0,62*	17,35±0,2*	18,11±0,64*	26,2±0,26
AB, ммоль/л	17,2±0,4*	17,9±0,1	18,4±0,3	22±3,1
BE, ммоль/л	-7,0±0,55**	-6,2±0,4**	-5,8±0,2**	0,3±0,05
BB, мм рт. ст.	46,0±2,0	45,2±1,6	45,5±1,8	46,0±4

Примітка: відмінності достовірні між показниками у хворих та здорових осіб при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **

6. Обговорення результатів дослідження

Наведені у таблиці 1. показники циркуляційно-гідратаційного гомеостазу свідчать про достовірно ($p < 0,05$) низький АТ систолічний (70,5±3,0 мм рт. ст. – блискавичний перебіг; 85,0±3,5 мм рт. ст. – гострий перебіг ТЕН) і пульсовий тиск (26,2±1,5 мм рт. ст. – блискавичний перебіг; 24,6±1,5 мм рт. ст. – гострий перебіг), та достовірно ($p < 0,05$) украй низький ЦВТ (20,0±5,0 мм вод. ст. – блискавичний перебіг; 30,5±1,0 мм вод. ст. – гострий перебіг) щодо таких показників контрольної групи пацієнтів – 70±4,0 мм вод. ст. Відмічено у хворих на ТЕН значно прискорене серцебиття (від 132,0±8,0 уд/хв⁻¹ – блискавичний перебіг, до 114,0±5,0 уд/хв⁻¹ – гострий перебіг). За показниками шокowego індексу Альговера хворі перебували в шоку 2–3 ступеня (1,32±0,18; $p < 0,05$ – блискавичний перебіг; 1,25±0,10 – гострий перебіг). Добовий діурез знижений ($p < 0,05$) і перебував в межах від 505±10 мл до 530±15 мл, що значно нижче від таких же показників контрольної групи (1,315±23,1 мл).

Результати визначення кислотно – основного стану (табл. 2) свідчили про наступні зміни: активна реакція крові (pH) була в межах 7,2–7,21 ммоль/л (у контрольній групі – 7,4±0,01) незалежно від перебігу захворювання, а також загальні буферні основи (BB) в межах 45,2–6,0 мм рт. ст. (у контрольній групі – 46±4). Однак, слід відмітити у хворих на ТЕН достовірне ($p < 0,05$) всіх варіантів перебігу зниження рівня стандартного бікарбонату (SB) – блискавичний – 16,89±0,62; гострий – 17,35±0,2; щодо таких у контрольній групі – 26,2±0,26 ммоль/л і справжніх бікарбонатів (AB) – блискавичний – 17,2±0,4; гострий – 17,9±0,1; контрольна група – 22±3,1 ммоль/л, а також наявний чітко виражений зсув буферних основ (BE – -6,2–7,0 ммоль/л; $p < 0,01$); контрольна група – 0,3 ммоль/л±0,05.

7. Висновки

Таким чином, проведені комплексні обстеження хворих на ТЕН із застосуванням вище наведених нами показників дозволили виявити гемодинамічно-метаболичні розлади чи їх відсутність.

1. Обстежені хворі на різні клінічні варіанти перебігу ТЕН в періоді розгорнутої клінічної картини перебували у стані значних циркуляторно-гідратаційних розладів (низький артеріальний, систолічний, пульсовий, ЦВТ, а також шоківий індекс 2–3 ступеню).

2. У хворих на ТЕН встановлено метаболичний ацидоз за пониженим в 1,4 раза рівнем SB, субкомпенсований дихальним алкалозом (закислення внутрішнього середовища).

3. У хворих на ТЕН спостерігаються значні гемодинамічні розлади, обумовлені дизгідрією, які характеризуються циркуляторною нестабільністю внаслідок позаклітинної ізотонічної дегідратації.

Відтак, досконале знання патогенетичних ланок такого важкого дерматозу, як токсичний епідермальний некроліз, дозволить провести патогенетично обгрунтовану терапію, яка дозволить зменшити кількість летальних випадків.

Література

1. Kay, A. B. Allergy and allergic disease [Text] / A. B. Kay // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, Issue 2. – P. 109–113.
2. Солошенко, Э. Н. Спорные вопросы диагностической ценности кожных проб в прогнозировании и этиологической диагностике лекарственной болезни и ее осложнений [Текст] / Э. Н. Солошенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 1. – С. 8–13.
3. Зайков, С. В. Шляхи удосконалення діагностики медикаментозної алергії [Текст] / С. В. Зайков, Б. М. Пухлик, Л. М. Кириченко // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 58–61.
4. Дунаєва, А. Є. Етіологічна експрес-діагностика лікарської хвороби за рівнем поглинення ультразвуку еритроцитами, навантаженими медикаментозним алергеном [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Є. Дунаєва. – Харків, 2001. – 20 с.
5. Correia, O. Evolving pattern of drug-induced toxic epidermal necrosis [Text] / O. Correia, O. Chosidow, P. Salag, S. Bastuji-Garin, J. Revuz, J.-C. Roujeau // Dermatology. – 2006. – Vol. 186, Issue 1. – P. 32–37. doi: 10.1159/000247299
6. Денисенко, О. І. Патогенетична роль стану ендогенної інтоксикації у хворих на алергодерматози [Текст] / О. І. Денисенко // Дерматологія та венерологія. – 2004. – № 1. – С. 31–35.
7. Рижко, П. П. Інтенсивна терапія в дерматовенерології [Текст] / П. П. Рижко, А. С. Владика, В. М. Воронцов та ін. – Харків: Прапор, 2006. – 265 с.
8. Золотарева, Т. А. Биологические эффекты оксида азота и их роль в механизме действия физических лечебных факторов [Текст] / Т. А. Золотарева // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2002. – № 4. – С. 60–65.
9. Hunley, T. E. Nitric oxide and endothelium in pathophysiological setting [Text] / T. E. Hunley, S. Liwasaki, T. Hom-

ms, V. Kon // *Pediatric Nephrology*. – 2002. – Vol. 9, Issue 2. – P. 235–244. doi: 10.1007/bf00860758

10. Зайцева, О. В. Состояние активности NO-синтазы и содержание оксида азота у больных псориазом [Текст] / О. В. Зайцева, Н. В. Жукова, Е. А. Броше // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2002. – Вип. 6. – С. 80–85.

11. Пухлик, Б. М. Медикаментозна алергія: стан проблеми, організація виявлення, діагностика, профілактика і лікування: Методичні рекомендації [Текст] / Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятковская, С. М. Пухлік та ін. – Київ, 2007. – 31 с.

12. Долженко, С. Н. Как уменьшить побочные эффекты от лечения или почему целесообразно применять тиодарон [Текст] / С. Н. Долженко // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 6 (238). – С. 22.

13. Солошенко, Е. М. Патологія травного каналу – чинник ризику розвитку алергійних та псевдоалергійних реакцій на лікарські засоби [Текст] / Е. М. Солошенко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2004. – № 2. – С. 8–12.

14. Braun-Falco, O. *Dermatologie und Venerologie* [Text] / O. Braun-Falco, G. Plewig, H. H. Wolff. – Berlin: Springer, 1997. – 1615 p.

15. Robles, M. Antibiotic – induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment [Text] / M. Robles, E. Toscano, J. Gotta, M. Isabel Lucena, R. J. Andrade // *Current Drug Safety*. – 2010. – Vol. 5, Issue 3. – P. 212–222. doi: 10.2174/157488610791698307

16. Sehgal, V. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome [Text] / V. Sehgal, G. Srivastava // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2005. – Vol. 16, Issue 5-6. – P. 278–286. doi: 10.1080/09546630500375684

17. Медикаментозно – індукована гепатотоксичність [Текст] // *Медицинские аспекты здоровья женщин*. – 2011. – № 7/2. – С. 51–57.

18. Адашкевич, В. П. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные [Текст] / В. П. Адашкевич, О. Д. Мяделец. – М.: Мед. кн., 2001. – 271 с.

19. Швець, Н. И. Гиповелемический шок: клиника, диагностика, неотложные мероприятия [Текст] / Н. И. Швець, Т. М. Бенца, Е. А. Фогель // *Медицина невідкладних станів. Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 6 (7). – С. 88–92.

20. Schulz, J. T. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis [Text] / J. T. Schulz, R. L. Sheridan, C. M. Ryan, B. MacKool, R. G. Tompkins // *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. – 2000. – Vol. 21, Issue 3. – P. 199–204. doi: 10.1097/00004630-200021030-00004

21. Казначеева, Л. Ф. К вопросу о показаниях к экстракорпоральным методам неотложной терапии острых токсико-аллергических реакций [Текст] / Л. Ф. Казначеева // *Аллергология*. – 2002. – № 2. – С. 31–33.

22. Gajdosz, R. Zespół Lyella [Text] / R. Gajdosz // *Anest. Inten. Terap.* – 1999. – Vol. 31, Issue 7. – P. 39–42.

23. Інтенсивна терапія опікової хвороби: навчально-методичний посібник [Текст] / під ред. О. М. Клігуненко. – Дніпропетровськ : Пороги, 2004. – 184 с.

24. Гуменюк, Н. И. Инфузионная терапия. Теория и практика [Текст] / Н. И. Гуменюк, С. И. Киркиевский. – К.: Книга плюс, 2004. – 207 с.

25. Inamo, Y. Intravenous ulinastatin therapy for Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric patients. Three case reports [Text] / Y. Inamo, T. Okubo, M. Wada, S. Fuchigami, K. Hashimoto, T. Fuchigami et. al. // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2002. – Vol. 127, Issue 1. – P. 89–94. doi: 10.1159/000048174

26. Іванюшко, В. Реаніматологія та інтенсивна терапія [Текст] / В. Іванюшко, Й. Канюк. – Львів: Каменяр, 2005. – 201 с.

27. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний [Текст] / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М: Медицина, 2002. – 568 с.

References

1. Kay, A. (2001). Allergy and allergic disease. *N. Engl. J. Med.*, 344 (2), 109–113.

2. Soloshenko, E. (2003). Spornye voprosy diagnosticheskoy cennosti kozhnyh prob v prognozirovanii i etiologicalheskoj diagnostike lekarstvennoj bolezni i ee oslozhenij [Contentious issues in the diagnostic value of skin testing in predicting and etiological diagnosis of drug-disease and its complications]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 1, 8–13.

3. Zaikov, S., Pukhlyk, B., Kyrychenko, L. (2002). Shliakhy udoskonalennia diahnozyky medyamentoznoi alerhii [Ways to improve diagnosis of drug allergy]. *Astma ta alerhiia*, 1, 58–61.

4. Dunaieva, A. (2001). Etiolohichna ekspres-diahnozyka likarskoi khvoroby za rivnem pohlynennia ultrazvuku erytrocytamy, navantazhenymy medyamentoznym alerhenom [Etiological rapid diagnosis of the disease in terms of medical ultrasound absorption erythrocytes loaded drug allergen]. *Kharkiv*, 20.

5. Correia, O., Chosidow, O., Saiag, P., Bastuji-Garin, S., Revuz, J., Roujeau, J.-C. (1993). Evolving Pattern of Drug-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatology*, 186 (1), 32–37. doi: 10.1159/000247299

6. Denysenko, O. (2004). Patohenetychna rol stanu endohennoi intoksykatsii u khvorykh na alerhodermatozy [State pathogenetic role of endogenous intoxication in patients allergic]. *Dermatologhiia ta venerologhiia*, 1, 31–35.

7. Ryzhko, P., Vladyka, A., Vorontsov, V. (2006). Intensyvna terapiia v dermatovenerologiv [Intensive therapy dermatovenerologists]. *Kharkiv: Prapor*, 265.

8. Zolotareva, T. (2002). Biologicheskie ehffekty oksida azota i ih rol' v mekhanizme dejstviya fizicheskikh lechebnykh faktorov [The biological effects of nitric oxide and its role in the mechanism of action of natural healing factors]. *Medicinskaya reabilitaciya, kurortologiya, fizioterapiya*, 4, 60–65.

9. Hunley, T. E., Iwasaki, S., Homma, T., Kon, V. (1995). Nitric oxide and endothelin in pathophysiological settings. *Pediatric Nephrology*, 9 (2), 235–244. doi: 10.1007/bf00860758

10. Zajceva, O., Zhukova, N., Broshe, E. (2002). Sostoyanie aktivnosti NO-sintazy i sodержanie oksida azota u bol'nykh psoriasisom [Condition activity of NO-synthase and nitric oxide in patients with psoriasis]. *Visnik problem biologii i medicini*, 6, 80–85.

11. Pukhlyk, B., Dytiatkovskaia, Ie., Pukhlik, S. (2007). Medykamentozna alerhiia: stan problemy, orhanizatsiia vyivlennia, diahnozyka, profilaktyka i likuvannia [Drug allergies:

State of the Organization of detection, diagnosis, prevention and treatment]. Kyiv, 31.

12. Dolzhenko, S. (2008). Kak umen'shit' pobochnye ehffekty ot lecheniya ili pochemu celesoobrazno primenyat' tiadaron [How to reduce the side effects of treatment and why it is advisable to apply tiadaron]. *Novosti medicyny i farmacii*, 6 (238), 22.

13. Soloshenko, E. (2004). Patolohiia travnoho kanalu – chynnyk ryzyku rozvytku alerhiinykh ta psevdotalerhiinykh reaktsii na likarski zasoby [Pathology of the digestive tract - a risk factor for allergic and pseudoallergic reactions to medicines]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*, 2, 8–12.

14. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. (1997). *Dermatologie und Venerologie*. Berlin: Springer, 1615.

15. Robles, M., Toscano, E., Cotta, J., Isabel Lucena, M., J. Andrade, R. (2010). Antibiotic-Induced Liver Toxicity: Mechanisms, Clinical Features and Causality Assessment. *CDS*, 5 (3), 212–222. doi: 10.2174/157488610791698307

16. Sehgal, V., Srivastava, G. (2005). Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *Journal of Dermatological Treatment*, 16 (5-6), 278–286. doi: 10.1080/09546630500375684

17. Medykamentozno – indukovana hepatotoksychnist' (2011). *Medycynsky aspekt'i zdoro'ja zhenshhyn*, 7/2, 51–57.

18. Adaskevich, V., Myadelec, O. (2001). *Dermatozy eozinofil'nye i nejtrofil'nye* [Medicine eosinophilic and neutrophilic]. Moscow: Medicinskaya kniga, 271.

19. Shvets, N., Bentsa, T., Fohel, E. (2006). *Hypovolemicheskyi shok: klynyka, dyahnostyka, neotlozhnye meropry-*

iatyia [Hypovolemic shock: clinical features, diagnosis, emergency measures]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, 6 (7), 88–92.

20. Schulz, J. T., Sheridan, R. L., Ryan, C. M., MacKool, B., Tompkins, R. G. (2000). A 10-Year Experience With Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 21 (3), 199–204. doi: 10.1097/00004630-200021030-00004

21. Kaznacheeva, L. (2002). K voprosu o pokazaniyah k ekstrakorporal'nym metodam neotlozhnoj terapii ostryyh toksiko-allergicheskikh reakcij [On the question of indications for ekstrakorporalnym methods of patients with acute toxic allergic reactions]. *Allergologiya*, 2, 31–33.

22. Gajdosz, R. (1999). *Zespół Lyella*. *Anest. Inten. Terap*, 31 (7), 39–42.

23. Klichunenko, O. (2004). *Intensyvnaya terapiya opikovoivoi khvoroby* [Intensive care burn disease]. Dnipropetrovsk: Porohy, 184.

24. Humeniuk, N., Kyrkyevskiy, S. (2004). *Ynfuzyonaia terapiya. Teoriya y praktyka* [Infusion therapy. Theory and practice]. Kyiv: Knyha plius, 207.

25. Inamo, Y., Okubo, T., Wada, M., Fuchigami, S., Hashimoto, K., Fuchigami, T. et. al. (2002). Intravenous Ulinastatin Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pediatric Patients. *International Archives of Allergy and Immunology*, 127 (1), 89–94. doi: 10.1159/000048174

26. Ivaniushko, V., Kaniuk, I. (2005). *Reanimatolohiia ta intensyvnaya terapiya* [Resuscitation and intensive therapy]. Lviv: Kameniar, 201.

27. Nazarenko, G., Kishkun, A. (2002). *Laboratoryne metody diagnostiki neotlozhnykh sostoyanij* [Laboratory methods for diagnosis of emergency conditions]. Moscow: Medicina, 568.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Надашкевич О. Н.
Дата надходження рукопису 06.11.2015*

Іванюшко-Назарко Наталія Василівна, асистент, кандидат медичних наук, кафедра сімейної медицини та дерматології, венерології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: nnazarko@ukr.net