

Сывороточная болезнь у детей: обзор литературы

Authors: * Blanca R. Del Pozzo-Magaña , ¹ Alejandro Lazo-Langner ^{2,3}

Department of Paediatrics, Children's Hospital of Western Ontario, London, Canada

Department of Medicine, Western University, London, Canada

Department of Epidemiology and Biostatistics, Western University, London, Canada

*Correspondence to brdelpozzo@gmail.com

Disclosure: The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 02.05.19

Accepted: 30.06.19

Citation: EMJ Dermatol. 2019;7[1]:106-

111. DOI/10.33590/emjdermatol/10314478. <https://doi.org/10.33590/emjdermatol/10314478>.

Keywords:

Adverse drug reactions, paediatric dermatology, serum sickness-like reaction.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭТИОЛОГИЯ

Сывороточноподобный синдром (СПС), — это иммунологическое заболевание, характеризующееся кожной сыпью и артралгией, с повышением температуры или без него. Оно может возникать как у взрослых, так и у детей, хотя чаще встречается у детей. В отличие от классической сывороточной болезни (СБ), которая также имеет схожие клинические проявления, СПС в основном вызывается лекарственными препаратами, в основном β-лактамами антибиотиками; однако в развитии СПС также могут быть задействованы вакцины и инфекционные агенты.¹ Классическая СС была впервые описана в начале XX^{го} века у пациентов, получавших гетерологичную сыворотку в качестве антитоксина для лечения дифтерии.^{2,3} Позже это состояние было классифицировано как реакция иммунной гиперчувствительности III типа, которая опосредована образованием комплексов антиген-антитело. Накопление этих комплексов в мелких кровеносных сосудах различных тканей приводит к активации комплемента и высвобождению цитокинов, что вызывает сильное воспаление.⁴ Хотя точная патофизиология еще не выяснена, механизм, с помощью которого лекарственные средства или другие агенты запускают СПС, по-видимому, отличается от классического СПС, поскольку СПС не связан с образованием комплекса антиген-антитело, а уровни комплемента в крови обычно нормальны.⁵ Некоторые теории рассматривают возможность того, что лекарственные средства или их метаболиты могут действовать аналогично гаптенам,

которые связывают белки плазмы и впоследствии индуцируют аномальный иммунологический ответ.^{6,7} Другие исследования показали, что метаболиты лекарств сами по себе оказывают прямое токсическое действие на пораженные лимфоциты пациентов.^{8,9} Совсем недавно Zhang et al.¹⁰ сообщили, что у детей антибиотики, такие как цефаклор, могут повышать проницаемость слизистой оболочки кишечника, нарушая ее целостность, что приводит к попаданию антигенов в систему кровообращения, способствуя развитию СПС. Аналогичным образом другие исследования показали, что биотрансформация исходного препарата у пациентов, у которых развивается синдром высвобождения лизоцима, вызванный антибиотиками, такими как цефаклор, может быть вторичной по отношению к наследственному дефекту метаболизма реактивных промежуточных соединений.⁸

С момента своего первого описания в конце прошлого века синдром снижения либидо был связан в основном с применением антибиотиков.¹¹ Среди них β -лактамы являются наиболее часто регистрируемыми триггерами, причем одним из первых препаратов, вызывающих СПС у детей, является цефаклор.^{3,12} Однако сообщалось о большом разнообразии других препаратов, вызывающих СПС: сульфаниламидные препараты, противоопухолевые средства, противосудорожные средства, противовоспалительные средства, гризеофульвин, метронидазол, бупропион, а совсем недавно и биологические агенты, такие как ритуксимаб, инфликсимаб и эфализумаб, среди прочих.¹³⁻¹⁶ Первоначальные исследования показали, что частота СПС у детей, вызванных цефаклором, составляла примерно 0,4-0,5% от всех курсов приема антибиотиков.¹² Последующие исследования показали, что синдром высвобождения лизоцима составляет 4,0 % всех побочных реакций на амоксициллин.² Другие авторы сообщают, что риск развития синдрома высвобождения лизоцима при приёме цефаклора выше, чем при приёме амоксициллина.¹⁷ В целом, данных о перекрестной реактивности между β -лактамными антибиотиками у детей с СПС мало, хотя считается, что пациентам с СПС, обусловленной цефаклором, обычно не нужно избегать приема других цефалоспоринов или пенициллина, поскольку эта реакция, по-видимому, более специфична для соединения, чем для класса.⁹

Насколько известно авторам, не существует данных о частоте возникновения синдрома слабости родовой деятельности, вызванного инфекциями, хотя инфекционные агенты также считаются потенциальными триггерами этого синдрома. На сегодняшний день нет данных об исследованиях, в которых оценивалась бы их роль в патогенезе этого синдрома. В прошлом вакцины также связывали с развитием синдрома слабости родовой деятельности, однако современные данные о детях с этим синдромом устарели и ограничены. В отчете Милстьена и соавт. от 1987 г.¹⁸ описано десять случаев у детей, у которых развился СПС после воздействия вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа В. Тем не менее, критерии, используемые для диагностики СПС, сомнительны, поскольку многие из них не учитывали поражение суставов или сопутствующую кожную сыпь.¹⁹ О других случаях СПС, связанных с вакцинами, у детей не сообщалось, но небольшое количество сообщений о случаях и серий случаев среди взрослого населения предполагают связь между вакцинацией против гриппа H1N1 и СПС.^{20,21} В настоящее время СПС у детей считается редкой нежелательной реакцией на лекарственные препараты, однако его точная распространённость неизвестна. В основном это связано с недостаточной осведомлённостью некоторых медицинских работников об этом заболевании и его клинических проявлениях. Поэтому СПС обычно не распознают или легко путают с другими кожными заболеваниями, такими как крапивница, многоформная крапивница, многоформная эритема, инфекционные высыпания или другие реакции на лекарственные препараты.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В первоначальных отчётах о пациентах с СПС описывалась кожная сыпь, сопровождающаяся воспалением суставов или артралгией с лихорадкой или без неё.^{22,23} Морфология кожных высыпаний, описанных в литературе, сильно варьируется и включает в себя морбиллиформную сыпь, крапивницу и кольцевидные бляшки с центральным просветлением или поражения, напоминающие многоформную эритему (эритематозные кольцевидные сходящиеся бляшки с пурпурным/тёмным центром) (рис. 1А). Также сообщается, что, в отличие от острой крапивницы, поражения кожи при стойком папулёзном дерматозе не

мигрируют, а остаются на одном и том же месте. После появления поражения кожи остаются на одном и том же месте до тех пор, пока не исчезнут, и иногда оставляют после себя поствоспалительную гиперпигментацию, похожую на синяк, которая может сохраняться в течение нескольких дней.^{6,24} Поражения кожи обычно начинаются с небольших эритематозных папул или бляшек на туловище, затем увеличиваются и постепенно распространяются на другие части тела. Что касается поражения лица, то отёк вокруг глаз или губ может напоминать ангионевротический отёк. Однако у таких пациентов не наблюдается отёка языка или нарушения дыхания, как при других аллергических реакциях.



Рисунок 1.

1. А) Эритематозные папулы и кольцевидные высыпания, некоторые из них с полициклическим расположением, центральным просветлением и пурпурным оттенком.
2. Б) Болезненное воспаление кистей и стоп (обратите внимание на эритему и отёк, покрывающие суставы).

В отличие от классической крапивницы, зуд при СПС слабо выражен или отсутствует вовсе, однако вместо него может ощущаться болезненность или жжение кожи. Учитывая распространённость пробелов в знаниях в области дерматологии, другие специалисты в области здравоохранения часто ошибочно диагностируют СПС как многоформную эритему, поскольку поражения кожи при СПС могут иметь фиолетовый центр, напоминающий мишень. В отличие от многоформной эритемы, поражения при СПС Л не имеют трёх колец (типичная мишень), не образуют волдырей и не затрагивают слизистые оболочки.

Помимо кожной сыпи, для постановки диагноза СПС Л необходимо наличие поражения суставов, характеризующегося их припухлостью и артралгией. Суставы обычно поражаются с обеих сторон, но могут быть поражены и с одной стороны. Чаще всего поражаются суставы кистей и стоп, затем колени и локти. На коже над суставами также может наблюдаться изменение цвета и отек⁵ (рис. 1В). Хотя отек кистей и стоп (без артралгии) может наблюдаться и при других состояниях, таких как мультиформная крапивница, воспаление суставов у детей с СПС длится несколько дней, и связанная с этим боль приводит к инвалидности: родители обычно сообщают, что дети с СПС избегают ходьбы или двигаются ненормально.^{9,23}

В отличие от классической СБ, у детей с СПС температура может не повышаться. У таких пациентов температура повышается в 30–75 % случаев. Кроме того, у детей с СПС редко наблюдается лимфаденопатия или системное поражение; однако сообщалось о недомогании и раздражительности, которые сохранялись в течение нескольких дней или недель даже после исчезновения сыпи. Развитие кожной сыпи и артралгии у детей с СПС может проявляться через несколько дней после воздействия триггера, в диапазоне от пары дней до нескольких недель. В случае СПС, вызванного антибиотиками, клинические признаки обычно проявляются после завершения курса (примерно через 7-10 дней).^{7,23} Есть несколько исследований, которые подтвердили, что до 80% педиатрических пациентов с СПС R, получавших тот же препарат по крайней мере один раз, ранее не проявляли реакции. Не проводилось исследований, которые позволили бы установить частоту рецидивов СПС у таких пациентов. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, у которых наблюдалась ССЛР и которые затем повторно принимали тот же препарат, симптомы проявлялись раньше и были более тяжёлыми, чем при предыдущей реакции.^{3, 9, 17} В настоящее время необходимы более масштабные исследования для определения риска рецидива у таких пациентов.

Наконец, отсутствуют формальные диагностические критерии и шкалы тяжести СПС у детей. Таким образом, для их разработки необходим формальный консенсус, основанный на фактических данных, в дополнение к хорошо

контролируемым проспективным исследованием. Краткое описание серии случаев СПС у детей приведено в **таблице 1**.

Author/year of publication	Main trigger drug	Number of cases M/F	Age	Time to onset	Reaction duration	Skin rash morphology	Main joints affected	Fever	Treatment	Main laboratory abnormalities
Kunnamo/1986 ²²	Penicillin (60.0%)	15 9/6	3.1–13.6 years Median: 6.4 years	3–33 days Mean: 12.8 days	5.9 days***	Urticarial like, erythema multiforme like	Ankles, metacarpophalangeal	33.3%	N/A	Elevated ESR (40.0%), leukocytosis (20.0%) +CIC (80.0%)†
Heckbert/1990 ⁷	Antibiotics Cefaclor (41.0%)	12	<6.0 years	7–11 days	A few days–4.0 weeks***	Urticarial rash, erythema multiforme like, angioedema	N/A	N/A	N/A	N/A
Kearns/1998 ⁸	Cefaclor	10	1.3–4.8 years Median: 1.6 years	3–5 days Median: 6.3 days	Median: 14.0 days	Urticarial, erythema multiforme like	Wrists, ankles, knees	100.0%	N/A	N/A
King/2003 ³	Cefaclor (84.1%)	32** 20/10	5.0–11.0 years Median: 2.6 years	1–13 days Median: 6 days	1.0–120.0 days Median: 5.0 days	Urticarial like, erythema multiforme like	N/A	N/A	Combinations of steroids and antihistamines	N/A
Patel/2009 ²⁴	Amoxicillin (76.0%)	19	6.0–24.0 months††	7–13 days†††	7.0–13.0 days	Urticarial, purplish annular plaques	N/A	77.0%	Antihistamines/NSAID, corticosteroids (59.0%)	N/A
Shiari/2011 ⁷	Antibiotics Furazolidone (18.0%) Cefexime (14.0%)	28 11/17	15.0 months–9.0 years Mean: 3.5 years	1–3 weeks	1.0–5.0 days* Median: 3.0 days	Urticarial like, erythema multiforme like, angioedema	N/A	75.0%	Conservative treatment (80.0%), corticosteroids (20.0%)	Leukocytosis (46.0%); thrombocytosis (11.0%); ESR elevation (76.0%); low C3, C4, CH50 (80.0%)
Yorulmaz/2018 ⁶	Antibiotics	29 15/14	8.3±4.4 years	8–14 days	5.14±3.20 days*	Urticarial like, erythema multiforme like	Elbows, knees, wrists	34.5%	Systemic corticosteroids (methylprednisolone)	Leukocytosis (34.4%), elevated ESR (58.6%)

Таблица 1. Краткое описание серии случаев сывороточной болезни у детей.

ЦИК: циркулирующие иммунные комплексы; СОЭ: скорость оседания эритроцитов; м/ж: мужчина/женщина; НПВП: нестероидный противовоспалительный препарат; н/д: данные недоступны.

*Продолжительность пребывания в стационаре.

** В ходе исследования у 44 пациентов была диагностирована реакция, подобная сывороточной болезни, но данные относятся только к 32 пациентам с реакцией, подобной сывороточной болезни, вызванной цефаклором.

*** Продолжительность симптомов со стороны суставов.

† положительный СИС. †† 59 % пациентов были в этом возрастном диапазоне. ††† 53 % пациентов были в этом возрастном диапазоне.

ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время диагноз СПС в первую очередь основывается на анамнезе и клинических особенностях, поскольку лабораторный профиль обычно неспецифичен и в некоторых случаях кажется противоречивым. Шиари и соавторы 7 описали серию случаев у 29 детей с серповидноклеточной анемией, у 46,0 % из которых при общем анализе крови был выявлен лейкоцитоз, у 76,0 % — высокая скорость оседания эритроцитов, а у 83,3 % (20/24) — низкий уровень

комплемента (C3, C4 и CH50). Однако в других случаях уровень комплемента был в норме или слегка повышен. Предыдущее исследование, проведённое среди детей с артритом, вызванным СПС, показало наличие циркулирующих иммунных комплексов. Однако ни одно другое исследование не подтвердило эти результаты.²³ Недавно Йорулмаз и др.⁶ сообщили, что помимо лейкоцитоза и повышенной скорости оседания эритроцитов у некоторых пациентов наблюдалась лёгкая протеинурия или гематурия. В других исследованиях также сообщалось об отклонениях в показателях функции печени и повышении уровня креатинина.² Кожные пробы и радиоаллергосорбентный тест обычно дают отрицательный результат, поскольку реакция на сульфиды не является IgE-опосредованной. Другое *in vitro* тесты, такие как анализ токсичности лимфоцитов, использовались для оценки токсического воздействия конкретных препаратов на Т-клетки пациентов с нежелательными лекарственными реакциями, в том числе с синдромом высвобождения цитокинов. В настоящее время этот тест не одобрен для диагностики синдрома высвобождения цитокинов, поскольку из-за отсутствия золотого стандарта его прогностическую ценность сложно определить. Однако несколько исследований показали, что Т-клетки пациентов с синдромом высвобождения цитокинов обладают более высокой чувствительностью к конкретным препаратам по сравнению с Т-клетками здоровых людей из контрольной группы.^{9,27}

У детей с СПС биопсия кожи проводится редко из-за её инвазивного характера. Однако иногда гистологические особенности могут помочь исключить другие патологии, которые имеют схожие с СПС клинические проявления. К числу таких дифференциальных диагнозов относятся ревматическая лихорадка, уртикарный васкулит, системная красная волчанка, лекарственная волчанка, болезнь Стилла и пурпура Шенлейна — Геноха и другие.^{2,24} Гистопатологическая картина характеризуется периваскулярным и срединным воспалительным инфильтратом с примесью нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов, обычно без лейкоцитокластического васкулита.^{16,28}

ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Хотя СПС обычно проходит сам по себе и не имеет последствий, полное исчезновение симптомов может занять несколько дней и даже недель. В таких случаях помимо немедленной отмены препарата, вызвавшего реакцию, может потребоваться медицинское лечение. Оно направлено на устранение и/или облегчение симптомов и замедление течения болезни. Для снятия боли в суставах и зуда используются антигистаминные и нестероидные противовоспалительные препараты. При более тяжелых и длительных симптомах рекомендуется применение короткого курса пероральных кортикостероидов, таких как преднизолон (0,5–1,0 мг / кг / сут в течение 3-5 дней) или внутривенного введения метилпреднизолона (10,0 мг / кг / сут в течение 3 дней).^{1,6} До настоящего времени не существует текущих рекомендаций по медикаментозному лечению детей с СПС, поскольку отсутствуют исследования, оценивающие эффективность и безопасность этих методов лечения, поэтому дозировка и продолжительность лечения обычно зависят от тяжести симптомов и опыта медицинских работников.⁵ Прогноз для детей с СПС, как правило, благоприятный, поскольку в среднем они выздоравливают за 5–7 дней без каких-либо последствий, даже если не получают никакого лечения. Более того, как уже говорилось ранее, частота рецидивов у детей с СПС неизвестна, но предполагается, что она высока. Поэтому настоятельно рекомендуется избегать приёма провоцирующего препарата, чтобы предотвратить тяжёлые рецидивы. Кроме того, классическая десенсибилизация, по-видимому, неэффективна для пациентов с синдромом высвобождения лейкотриенов, поскольку протоколы десенсибилизации были разработаны для лечения реакций тучных клеток 1-го типа (IgE-опосредованных). В настоящее время нет доказательств эффективности такого лечения при процессах, не связанных с IgE, и процессах, не связанных с иммунной системой.²⁹

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПС у детей — это иммунная реакция, характеризующаяся появлением кожной сыпи и артралгии с повышением температуры или без него. В основном она связана с приёмом антибиотиков из группы β -лактамов. Поражения кожи характеризуются появлением фиксированных эритематозных и отёчных

пятен/бляшек, а также кольцевидных поражений с центральным просветлением и/или пурпурным оттенком. Воспаление суставов чаще всего поражает запястья и лодыжки с обеих сторон (кисти и стопы), но могут быть затронуты и другие суставы. Симптомы СПС обычно проявляются через несколько дней после приёма препарата, вызвавшего реакцию. Пациенты могли ранее принимать тот же препарат без каких-либо осложнений. Хотя прогноз для пациентов с синдромом высвобождения цитокинов обычно благоприятный, у некоторых пациентов симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель. Лабораторные исследования обычно неспецифичны, однако они могут помочь исключить другие заболевания. Лечение антигистаминными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами и/или системными кортикостероидами может сократить время восстановления и облегчить симптомы, но применение этих препаратов остаётся спорным, и рекомендуется избегать приёма провоцирующего препарата. Для разработки более точных диагностических критериев, которые помогут врачам лучше распознавать это состояние и назначать безопасное и эффективное лечение для снижения заболеваемости, связанной с синдромом слабости синусового узла у детей, необходимы дальнейшие перспективные и хорошо организованные исследования.

Список литературы:

1. De Schryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe serum sickness-like reaction: Challenges in Diagnosis and Management. J Clin Exp Dermatol Res. 2015;6(3).
2. Tatum AJ et al. Severe serum sickness-like reaction to oral penicillin drugs: Three case reports. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(3):330-4.
3. King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: The role of cefaclor in serum sickness-like reactions. J Paediatr Child Health. 2003;39(9):677-81.
4. Giner Muñoz MT. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Available at: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-11/alergia-medicamentos-conceptos-basicos-y-actitud-seguir-por-el-pediatra/>. Last accessed: 6 August 2019.

5. Yerushalmi J et al. Serum sickness-like reactions. *Cutis*. 2002;69(5):395-7.
6. Yorulmaz A et al. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1389-94.
7. Shiari R et al. Clinical and laboratory profile of serum sickness-like reaction in children. *Indian J Rheumatol*. 2011;6(4):173-7.
8. Kearns GL et al. Serum sickness-like reactions to cefaclor: Role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):805-11.
9. Kearns GL et al. Serum sickness-like reaction to cefaclor: Lack of in vitro cross-reactivity with loracarbef. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63(6):686-93.
10. Zhang Z et al. Intestinal mucosal permeability of children with cefaclor-associated serum sickness-like reactions. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):537-43.
11. Slama TG. Serum sickness-like illness associated with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(5):904-5.
12. Isaacs D. Serum sickness-like reaction to cefaclor. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(3):298-9.
13. Colton RL et al. Serum sickness-like reaction associated with griseofulvin. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):609-11.
14. VanCleave HZ et al. Probable metronidazole induced serum sickness-like reaction in a paediatric patient. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):736-8.
15. Waibel KH, Katial RK. Serum sickness-like reaction and bupropion. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(5):509.
16. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):467-75.
17. Heckbert SR et al. Serum sickness in children after antibiotic exposure: Estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol*. 1990;132(2):336-42.
18. Milstien JB et al. Adverse reactions reported following receipt of Haemophilus influenzae type b vaccine: An analysis after 1 year of marketing. *Pediatrics*. 1987;80(2):270-4.

19. Quirke KP et al. A 15-year review of pediatric toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res.* 2015;36(1):130-6.
20. Chiong FJ et al. Serum sickness-like reaction after influenza vaccination. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211917.
21. Apisarnthanarak A et al. Serum sickness-like reaction associated with inactivated influenza vaccination among Thai health care personnel: Risk factors and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):e18-22.
22. Health Santé Canada. Cefaclor-associated serum sickness-like reaction. *CMAJ.* 1996;155(7):913-20.
23. Kunnamo I et al. Serum-sickness-like disease is a common cause of acute arthritis in children. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(6):964-9.
24. Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(3):179-87.
25. Patel S. Serum sickness-like reaction in children: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):AB6.
26. Sanklecha MU. Cefaclor induced serum sickness like reaction. *Indian J Pediatr.* 2002;69(10):921.
27. Elzagallaai AA, Rieder MJ. In vitro testing for diagnosis of idiosyncratic adverse drug reactions: Implications for pathophysiology. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):889-900.
28. Tolpinrud WL et al. Serum sickness-like reaction: Histopathology and case report. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):e83-5.
29. Legendre DP et al. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization.