

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз у пациентов Витебской областной клинической больницы: ретроспективный анализ

Л.Р. Выхристенко, О.Г. Величинская, Е.В. Сидоренко, О.В. Захарова

УО «Витебский государственный медицинский университет»

The Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients of Vitebsk regional clinical hospital: a retrospective analysis

L.R. Vykhrystsenka, O.G. Velichansky, E.V. Sidorenko, O.V. Zakharova

Vitebsk State Medical University

Аннотация

Цель исследования – изучить заболеваемость, этиологию, лечение и исходы синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (ССД/ТЭН) в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» за 5 лет.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости ССД/ТЭН за последние 5 лет проведен по данным выписных эпикризов пролеченных пациентов и показателям статистической отчетности аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы.

Результаты исследования. С 2012 до 2017 года мы наблюдали 17 случаев ССД и 3 случая ТЭН у пациентов в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст – 51,5 лет), мужчин -14 (70%), женщин - 6 (30%). ССД наблюдался у мужчин (11/20; 65%) и у женщин (6/20; 35%), ТЭН - только у мужчин. У 6 (6/17; 35%) пациентов ССД был вызван приемом карбамазепина, 2 случая (12%) - корвалолоа, 2 – ремантадина, 2 - нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), 2 - антибиотиков, 1 (6%) - флуконазола, 1 - ангримакса, в 1 случае причину заболевания установить не удалось. Все 3 случая ТЭН были индуцированы приемом карбамазепина. У пяти из 20 (25%) пациентов возникновению ССД/ТЭН предшествовало острое респираторное заболевание. Лечение включало местные антисептики, введение солевых растворов, системные глюкокортикостероиды (ГКС), в 10% случаях – внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и плазмаферез. 1 случай ТЭН осложнился синдромом системного воспалительного ответа, смертельных исходов не было.

Заключение. Наиболее частой причиной (35% случаев) синдрома ССД/ТЭН являлся прием карбамазепина. ССД/ТЭН чаще встречался у мужчин (70%), чем у женщин (30%). Ранняя терапия системными ГКС, применение ВВИГ, плазмафереза способствует быстрейшему выздоровлению пациентов.

Summary

The purpose of our research – to study the incidence and etiology of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) according to the "Vitebsk regional clinical hospital" for the last 5 years.

Materials and methods. The incidence of SJS/TEN in the last 5 years were studied and analyzed according to statistical reports of the allergic Department of the "Vitebsk regional clinical hospital", and according to discharge summaries of patients treated with SJS/TEN/

Results. Over the past 5 years, from 2012 to 2017, we observed 17 cases of SJS and 3 cases of TEN in patients aged 23 to 80 years (mean age 51,5 years), men -14 (70%), women - 6 (30%). SJS was found in men (65%), women (35%). All cases of TEN were identified only in men. In patients with SJS 6 cases (35%) is associated with taking carbamazepine, 2 (12%) - korvalole, 2 - remantadine, 2 - nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 2 - antibiotics, 1 (6%) - fluconazole, 1 – angrymaks, and in 1 case of the cause of the disease could not be established. Five of the twenty patients the occurrence of SJS/TEN is preceded by acute respiratory disease (25%). Treatment included local antiseptics, administration of saline solutions, systemic steroids, in 10% cases - intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. 1 case of TEN complicated by the syndrome of systemic inflammatory response, there were no fatalities.

Conclusion. SJS/TEN more common in men (70%) than in women (30%). The most common reason (35%) of the SJS/TEN is receiving carbamazepine. Early therapy with systemic steroids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis promotes the fastest recovery of patients.

Ключевые слова

Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез.

Введение

Проблема лекарственной аллергии (ЛА) волнует врачей всех специальностей в силу широкой распространенности побочных реакций такого рода среди пациентов и медицинских работников. Создание огромного количества новых лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок, бесконтрольный их прием пациентами, одновременный прием трех-четырех и более препаратов (полипрагмазия), частые повторные курсы одними и теми же ЛС способствует росту ЛА [1]. Лекарственная аллергия – реакция повышенной чувствительности организма к ЛС, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Частота развития ЛА составляет около 10% среди других побочных реакций на ЛС, однако около 30% пациентов с ЛА нуждаются в госпитализации и оказании специализированной аллергологической помощи, а при тяжелых реакциях с системным поражением, доля которых составляет 1-2%, требуется участие в лечении многих врачей-специалистов.

ССД и ТЭН представляют собой опасные для жизни заболевания, характеризующиеся обширными поражениями кожи и слизистых оболочек, которые возникают вследствие аллергических реакций или неспецифической гиперчувствительности (псевдоаллергии) на различные триггеры [1]. Наиболее часто возникновение ССД/ТЭН связано с приемом НПВС, сульфаниламидов, противосудоржных препаратов (карбамазепин, фенитоин), барбитуратов, аллопуринола, аминопенициллина, цефалоспоринов и др. Реже развитие ССД/ТЭН индуцируют рентгенконтрастные вещества, инфекционные антигены (*Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловирус) [1, 2].

Ежегодная заболеваемость ССД/ТЭН в мире составляет 0,4-1,3 случаев на один миллион населения [3], преимущественно встречается у людей в возрасте от 20 до 40 лет. Смертность при ССД составляет 5%, при ТЭН – 30-50% [4].

Для ССД характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв на коже и слизистых оболочках (двух и более локализаций). Эпидермальный некролиз при ССД составляет менее 10% площади кожного

Keywords

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, carbamazepine, immunosuppressants, systemic steroids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis.

покрова. Отмечается выраженная лихорадка, недомогание, поражение внутренних органов.

ТЭН (синдром Лайелла) – это острое, тяжёлое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек полости рта, глаза, половых органов. Его характерной чертой является появление эпидермального некролиза более 30% поверхности и эксфолиация кожи в сочетании с тяжёлой интоксикацией и нарушениями функций всех органов.

В зарубежной литературе выделяют также промежуточное состояние ССД/ТЭН, при котором эпидермальный некролиз составляет 10-30% [5]. В настоящее время ССД и ТЭН рассматриваются как разные по тяжести варианты единого патологического процесса и объединяются в ССД/ТЭН.

В публикациях, посвященных ССД/ТЭН, раскрываются особенности этиологии и патогенеза этих тяжелых синдромов, приводятся критерии риска развития летальных исходов. В тоже время, данные наблюдений, касающихся эффективности различных методов терапии, демонстрируют некоторые разногласия между практикующими врачами [6, 7], что требует дальнейших исследований и анализа исходов различных вариантов лечения.

Цель исследования: изучить заболеваемость, этиологию, исходы лечения у взрослых пациентов Витебской областной клинической больницы за последние 5 лет.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ССД/ТЭН за последние 5 лет проведен по данным выписных эпикризов пролеченных пациентов и показателям статистической отчетности аллергологического отделения больницы.

Результаты и обсуждение

В течение 5 лет (2013-2017 гг.) мы наблюдали 17 случаев ССД и 3 случая ТЭН у пациентов в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст – 51,5), мужчин - 14 (70%), женщин - 6 (30%). Все случаи ТЭН были выявлены только у мужчин, ССД

встречался как у мужчин (11/64,7%), так и у женщин (6/35,3%).

Причиной возникновения ССД у пациентов в 6 (35%) случаях был прием карбамазепина, в 2-х (12%) - корвалола, в 2-х - ремантадина, в 2-х - НПВС, в 2-х – β-лактамовых антибиотиков, 1 случай (6%) - связан с приемом флуконазола, 1 - с приемом ангримакса, и в 1 случае причину заболевания установить не удалось.

Диагноз заболевания установлен в 1-е сутки у 18 (90%) пациентов, во вторые-третьи – у 2 (10%). Более поздняя постановка диагноза была связана с отсроченным (на 2-е сутки) появлением эритематозных пятен на коже, а затем (на 3-и сутки) - буллезных элементов на фоне системных симптомов, наблюдавшихся с первых дней заболевания (боль в горле, ринит, повышение температуры, миалгии).

Лечение пациентов осуществлялось в отделении интенсивной терапии, после стабилизации состояния было продолжено в аллергологическом отделении. Все пациенты получали инфузионную терапию: солевые растворы, раствор 5% глюкозы. В первые сутки наблюдения всем пациентам были назначены системные ГКС - дексаметазон в суточной дозе 8-32 мг. Постепенная отмена ГКС осуществлялась, начиная с 5-7 суток лечения, продолжительность курса составила у пациентов с тяжелым течением заболевания 15-18 суток, при среднетяжелом течении - 7-10 дней.

В дополнение к лечению ГКС 3-м (15%) пациентам вводили ВВИГ в дозе 1г/кг массы тела в течение 3 дней, одному пациенту дополнительно проведено 3 сеанса гемокарбоперфузии, другому пациенту - 3 сеанса плазмафереза.

У всех 20 пациентов наблюдалось поражение слизистой оболочки полости рта, у 1 (5%) пациента - поражение слизистых оболочек глаза, у 1 пациента - поражение слизистой оболочки уретры. Проводилась ежедневная обработка пораженной кожи и слизистых оболочек 0,05% раствором хлоргексидина, использовались интраокулярные ГКС. Эпителизация кожи наступала примерно через 2,5-3 недели лечения, слизистых оболочек несколько позднее.

Длительность госпитализации составила от 5 до 24 дней, и была наиболее продолжительной у молодых пациентов с ТЭН после приёма карбамазепина. Летальных случаев ССД/ТЭН не было, что связано, на наш взгляд, со своевременным началом адекватной терапии, проводимой согласно современным международным рекомендациям.

Зафиксирован один случай развития тяжелого осложнения ТЭН - сепсиса на 10 сутки заболева-

ния у 60-летнего пациента, имевшего обширные поражения кожи и слизистых оболочек (более 80%), и сопутствующую патологию (алкоголизм, артериальная гипертензия, полиостеоартроз).

Приводим *клинический случай ТЭН*.

Пациент Б., 1986 г.р., поступил в реанимационное отделение Витебской областной клинической больницы 30.12.2014 г. При поступлении предъявлял жалобы на покраснение кожи и зудящие высыпания в области лица, туловища и конечностях, болезненные ощущения во рту, слабость, повышение температуры до 39°C.

Заболел остро 20.12.2014 г., когда появилась боль в горле. Пользовался спреем для горла с антисептиком (название не помнит), принимал порошок «Фервекс» (состав: парацетамол 0,500 г, аскорбиновая кислота 0,200 г, фенирамина малеат 0,025 г, вспомогательные вещества: сахароза, кислота лимонная безводная, акация, сахарин натрия E954, ароматизатор Antilles). Накануне заболевания в течение 2-х месяцев принимал карбамазепин по назначению врача психиатра-нарколога в связи с алкогольной зависимостью. 23.12.2014 г. повысилась температура тела до 39°C, появился озноб, общее недомогание, ломота во всём теле, сыпь на коже туловища, головы, конечностей, образование пузырей и язвочек на слизистой полости рта. Обратился за медицинской помощью по месту жительства и 24.12 был госпитализирован в инфекционное отделение ЦРБ с диагнозом: Многоформная экссудативная эритема. Несмотря на проводимое лечение (инфузионная терапия, дексаметазон, хлоропирамин, тиосульфат натрия) высыпания распространились по всей поверхности тела, местами приобрели буллезный характер.

29.12.2014 г. пациент переведён в реанимационное отделение центральной районной больницы с диагнозом: Синдром Лайелла? Назначен метилпреднизолон внутривенно капельно, проведён сеанс плазмафереза.

После стабилизации состояния, 30.12.2014 г. пациент был транспортирован в реанимационное отделение Витебской областной клинической больницы. Выставлен диагноз: токсический эпидермальный некролиз на фоне приёма карбамазепина с поражением 60% кожных покровов поверхности тела.

В анамнезе перенесенные простудные заболевания. Курит, злоупотребляет алкоголем. Аллергические заболевания у себя и родственников отрицает. Ранее реакций на прием лекарственных средств, введение вакцин и сывороток не наблю-

далось. Наличие профессиональных вредностей отрицает.

При объективном обследовании: состояние тяжёлое. В сознании. Кожные покровы гиперемированы. На коже лица, туловища конечностей множественные элементы пятнисто-эритематозной сыпи, склонные к слиянию, местами буллёзные элементы с серозным содержимым. Симптом Никольского положительный. В области стоп определяется частичная отслойка эпидермиса. Площадь поражения кожных покровов составляет 60% (рис. 1). На слизистых оболочках ротовой полости единичные эрозии. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. ЧСС – 87 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм.рт.ст. В лёгких прослушивается везикулярное дыхание. Частота дыхания 18 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень нормальных размеров, селезёнка не увеличена. Стул и мочеиспускание без особенностей. Отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты $4,87 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 165 г/л, лейкоциты $4,4 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 72%, лимфоциты 10%, моноциты 10%, эозинофилы 1%, СОЭ 17 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-жёлтый, прозрачность полная, реакция кислая, удельный вес 1015, белок 0,01 г/л, сахара нет, плоский эпителий 0-1, лейкоциты 7-9 и группы в поле зрения, эритроциты неизменённые 2-4, единичные гиалиновые цилиндры в поле зрения.

Биохимический анализ крови: аланиновая аминотрансфераза- 73 Ед/л, аспарагиновая аминотрансфераза- 133 Ед/л, глюкоза - 7,4 ммоль/л, общий билирубин - 19,4 мкмоль/л, прямой би-

лирубин - 3,5 мкмоль/л, мочевины - 6,2 ммоль/л, креатинин- 0,088 ммоль/л, общий белок - 66 г/л.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС-78 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки - без патологии.

Лечение. Инфузионная терапия (до 3-х литров) включала солевые растворы, 5% раствор глюкозы. Обработка слизистой оболочки полости рта проводилась ежедневно 0,05 % раствором хлоргексидина.

Внутривенно введен раствор иммуноглобулина (октагам): в 1-е сутки в дозе 2 г/кг массы тела, далее по 2 г/кг/сутки в течение 5 дней.

Пациенту было проведено внутривенное капельное введение преднизолона в дозе 270 мг в сутки в течение 6 дней, затем по 180 мг в сутки 4 дня. На 5 сутки пациент был переведен на пероральный прием ГКС (метилпреднизолон), который осуществляли по схеме: 8 мг в сутки 3 дня, 4 мг в сутки 3 дня, с последующим постепенным снижением дозы на 2 мг каждые 3 дня.

С целью профилактики инфекционных осложнений, часто возникающих при обширном поражении кожи, особенно на фоне терапии системными ГКС, пациенту был назначен азитромицин 500 мг в сутки.

Проведено 3 сеанса гемокоррекции с использованием 2-х сорбционных колонок.

На фоне проводимого лечения состояние пациента на 2-е сутки терапии стабилизировалось, начался процесс реэпителизации кожных покровов. На 20 сутки пребывания в стационаре пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

При анализе истории заболевания обращает на себя внимание, что ТЭН развился на фоне



Рис. 1. Токсический эпидермальный некролиз, вызванный приемом карбамазепина

длительного (в течение 2-х месяцев) лечения карбамазепином и острой респираторной инфекции, во время которой пациент принял однократно фервекс. Развитие ТЭН произошло, вероятно, из-за карбамазепина, который является наиболее частой причиной развития ССД/ТЭН. Известен синдром гиперчувствительности к противосудорожным ЛС - карбамазепину, фенитоину, фенобарбиталу, характеризующийся сочетанием системных симптомов с эозинофилией – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [8]. Реакция развивается от 3-х недель до 3-х месяцев от начала приема ЛС и связана с недостаточностью фермента, который детоксцирует метаболиты препарата. Клиническая картина синдрома гиперчувствительности (макулопапулезная сыпь, поражение печени, гематологические изменения, лимфаденопатия, частые рецидивы и аутоиммунные осложнения) отличается от ССД/ТЭН, что позволяет дифференцировать эти реакции, однако описаны случаи перекрестного синдрома DRESS/ТЭН [9].

Несмотря на иммуносупрессивную терапию ГКС, начатую на 2-е сутки заболевания, буллезные элементы распространялись, в связи с чем, на 7-е сутки пациенту была увеличена доза системных ГКС и произведено введение внутривенного иммуноглобулина. ВВИГ в общей дозе 2 г/кг вводился в течение 5 суток. Были выполнены 3 сеанса гемокарбоперфузии. С целью предупреждения инфекционных осложнений ТЭН, чаще возникающих на 10-14 сутки, была назначена антибиотикотерапия. Такое комплексное лечение ТЭН позволило предупредить развитие поражений внутренних органов и осложнений, чему способствовали также молодой возраст пациента и отсутствие каких-либо тяжелых коморбидных заболеваний. Пациенту был запрещен дальнейший прием карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, так как согласно литературным данным [10] внутри этой группы ЛС имеется высокий риск (30-80%) развития перекрестных реакций.

В последние годы опубликовано много научных статей и обзоров, посвященных ССД/ТЭН, позволяющих сформировать клиницисту современное представление об этиопатогенезе, диагностике и лечении заболевания.

Патогенез ССД/ТЭН. Показана связь некоторых аллелей HLA класса с высоким риском выраженной опосредованной Т-клетками реакции на такие ЛС, как карбамазепин и аллопуринол [11]. Так, для карбамазепина, аллель HLA-B*1502 была тесно связана с ССД/ТЭН в азиатских по-

пуляциях, HLA-B*1511 – у жителей Кореи и Японии, HLA-B*1518, B*5901 и C*0704 – у жителей Японии, HLA-A*3101 - у жителей Северной Европы. В этой связи Европейским Агентством по лекарственным средствам рекомендовано генетического тестирования пациентов перед началом лечения карбамазепином в популяциях риска [12].

Точные молекулярные и клеточные механизмы возникновения ССД/ТЭН можно объяснить лишь частично. Считается, что цитотоксические CD8+-лимфоциты могут играть ключевую роль в активации апоптоза кератиноцитов на начальном этапе. ЛС может вызвать усиление активности цитотоксических молекул Fas-лиганда, приводящее к активации рецептор-опосредованного пути апоптоза кератиноцитов. Лекарственно-активированные моноциты секретируют аннексин А1, индуцирующий гибель кератиноцитов. ЛС может вызывать активацию не только цитотоксических CD8+-лимфоцитов, но и NK-клеток, NKT-клеток, что приводит к повышению уровней цитотоксических протеинов - фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, перфорина, гранзима. Ключевое значение в патогенезе заболевания принадлежит высвобождаемому цитотоксическими CD8-Т-клетками и естественными киллерами гранулину - катионному цитолитическому белку, ответственному за индукцию массивного апоптоза кератиноцитов [13, 14].

Клиническая картина. Первоначальные симптомы ССД/ТЭН, как правило, неспецифические и могут включать лихорадку, жжение в глазах и дискомфорт при глотании. Как правило, эти симптомы на несколько дней предшествуют кожным проявлениям. Затем в процесс вовлекаются кожа лица, груди, живота, ладони и подошвы. Вовлечение слизистой оболочки рта, половых органов и/или конъюнктивы глаз происходит более чем у 90% пациентов. Поражение глаз в начале болезни встречается довольно часто, и может варьироваться от острого конъюнктивита, отека века, эритемы, корок до формирования эрозии роговицы. Встречается так же поражение слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Высыпания на коже являются эритематозно-папулезными, достаточно быстро распространяются и проявляют тенденцию к слиянию. Определяется положительный симптом Никольского - отслойка эпидермиса на видимо неповрежденной коже при потягивании за обрывок покрывки пузыря либо при лёгком трении кожи.

Тяжесть ТЭН и прогноз можно определить, используя критерии SCORTEN - Severity-of-illness Score for Epidermal Necrolysis [15] на 1-й день и 3-й день госпитализации. Учитывают наличие 7 факторов риска: возраст > 40 лет; злокачественные новообразования; поражение более 10% площади поверхности тела; частота сердечных сокращений > 120 ударов в минуту; уровень мочевины крови > 10 ммоль/л; уровень глюкозы > 14 ммоль/л; бикарбонаты сыворотки крови < 20 ммоль/л. Отсутствие фактора риска оценивается как ноль, наличие фактора риска оценивается одним баллом. SCORTEN варьируется от нуля до семи, чем выше оценка, тем выше смертность: 0-1 балл соответствует уровню смертности 3%, 2 балла – 12%, 3 - 35%, 4 - 58%, >5 - 90%.

Для ССД/ТЭН характерны осложнения со стороны системы кровотока (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), сердечно-сосудистой системы (гиповолемия, снижение сердечного выброса), дыхательной системы (облитерирующий бронхолит, интерстициальный диффузный пневмонит), почек (дисбаланс электролитов, преренальная гиперазотемия, тубулярный некроз, острая почечная недостаточность), желудочно-кишечного тракта (язвы, кровотечения, стриктуры пищевода), глаз (конъюнктивальные синемии, энтропия, слепота), нервной системы (полимиелорадикулопатия), печени и др. Возможно развитие сепсиса, синдрома дессименированного внутрисосудистого свертывания крови на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. С целью ранней диагностики осложнений и их коррекции необходимым является мониторинг показателей, характеризующих работу жизненно важных органов и систем пациента.

Ранняя диагностика ССД/ТЭН и своевременная терапия на сегодняшний день является важной задачей врача любой специальности. В острый период заболевания диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины и тщательно собранного анамнеза. Уточняются предшествующий заболеванию прием ЛС пациентом, как минимум за 2 предшествующих месяца (продолжительность приема ЛС до развития симптомов, принимал ли ранее пациент подозреваемое ЛС, или другие препараты, имеющие сходную с ним химическую структуру; наличие реакций в прошлом на ЛС, их характер, продолжительность, необходимость лечения и др.), учитывается наличие инфекций (в том числе, обострений хронических), злокачественных, аутоиммунных, иммунодефицитных

заболеваний, при которых чаще встречаются и тяжелее протекают ССД/ТЭН.

Для заболеваний характерен скрытый период между началом приема ЛС и развитием клинической картины, который составляет от 2 до 8 недель (чаще 7-21 день) в случае, если ЛС принимается впервые. При повторном приеме ЛС заболевание развивается в течение нескольких часов. Наблюдаются характерные поражения кожи и слизистых оболочек, прогрессирующие в течение 1-2-х суток, в сочетании с выраженными симптомами интоксикации.

В работах зарубежных исследователей показана высокая чувствительность (80%) и специфичность (95,8%) определения сывороточного гранулизина с помощью анализа иммунохроматографии, позволяющая за 2-4 дня до появления буллезных элементов прогнозировать развитие ССД/ТЭН [16]. В качестве диагностического теста другими авторами предложено определение негистонового ядерного белка HMGB1 (High Mobility Group Box1 Protein) методом иммуноферментного анализа (специфичность 45,5%), который действует как регулятор ядерной транскрипции и активации воспалительного каскада, и его повышенный уровень в сыворотке крови пациентов сохраняется дольше, чем уровень гранулизина [17]. Оба маркера не являются специфичными для ССД/ТЭН и могут выявляться при других медикаментозных токсикодермиях, инфекциях, аутоиммунных и злокачественных заболеваниях.

С целью ранней диагностики предлагалось определять экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2) в дермальном инфильтрате, уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, TARC (thymus- and activation-regulated chemokine, или CCL17) - хемокин, регулируемый тимусом и при активации, избирательно регулирующий миграцию Т-хелперов 2-го типа к очагу воспаления и др. [18]. Эти методы используются пока в научных исследованиях, но не в клинической практике.

Высокое диагностическое значение, проводимое в сложных случаях, принадлежит исследованию биоптата кожи. При гистологическом исследовании наблюдаются некроз всех слоев эпидермиса, образование щели над базальной мембраной, отслойка эпидермиса, в дерме воспалительная инфильтрация выражена незначительно или отсутствует.

Дифференциальный диагноз ССД/ТЭН проводят с многоформной экссудативной эритемой, вульгарной пузырчаткой, эксфолиативной эри-

тродермией, фототоксической реакцией, фиксированной токсидермией.

Лечение ССД/ТЭН. На сегодняшний день стандартизированной терапии ССД/ТЭН, эффективность которой детально изучена и доказана в контролируемых клинических исследованиях, к сожалению, не существует. Согласно публикациям отечественных и зарубежных авторов, основанным на анализе работ, посвященных ССД/ТЭН, рекомендуется проведение следующих мероприятий [1, 2, 6, 7, 19, 20, 21]:

1. Пациенты с ССД/ТЭН средней тяжести должны быть госпитализированы в аллергологическое, терапевтическое либо дерматологическое отделения, в случае тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести – в реанимационное отделение.
2. Ведение пациента в острой стадии включает в себя последовательную оценку тяжести и прогноза заболевания, своевременное выявление и отмену ЛС, приведшего к ССД/ТЭН (или нескольких ЛС в случае одновременного их использования).
3. Необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты, при необходимости – протёртая пища либо парентеральное питание.
4. Обработка кожи, слизистых оболочек, особенно глаз дезинфицирующими растворами. Следует избегать адгезионных повязок. На участках с отслоившимся эпидермисом можно использовать марлевые повязки с вазелином (+антибиотик). Раннее использование интраокулярных ГКС предотвращает появление офтальмологических осложнений.
5. Контроль баланса жидкостей и электролитов. Рекомендуется восполнение жидкости раствором электролита (0,7 мл/кг/% пораженной зоны) и раствором альбумина (5% человеческого альбумина, 1 мл/кг/% пораженной области), титрование для поддержания выхода мочи 0,5-1 мл/кг/ч. Рекомендовано поддерживать температуру в помещении 30-32°C.
6. Применение антибиотиков широкого спектра действия с целью профилактики инфекционных осложнений при обширном поражении кожи, слизистых, при наличии инфекций органов дыхания, мочевых путей и др., подозрении на сепсис. В дальнейшем подбор антибиотика проводится с учетом чувствительности микрофлоры под контролем посевов с кожи и слизистых оболочек.
7. Симптоматическая терапия (обезболивающие, антациды, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы протеаз и пр.).

8. Иммунокорректирующая терапия, которую по возможности следует начать в первые-третьи сутки заболевания:

- назначение пероральных или парентеральных ГКС в индивидуальной минимально необходимой дозе (предпочтительно длительно действующий дексаметазон 4-32 мг/сут внутривенно), или введение умеренных и высоких доз (преднизолон 1-2 мг/кг/день, или 8-16 мг/сут дексаметазона, или другой эквивалент), со снижением дозы и полной отменой в течение 7-10 дней. ГКС также можно вводить в режиме пульс-терапии, используя медленную внутривенную инфузию метилпреднизолона (500-1000 мг/день) или дексаметазона (100 мг) в течение 3 дней. Оптимальные дозы и схемы лечения ГКС окончательно не определены. Не рекомендовано использование ГКС в качестве монотерапии при ССД/ТЭН;
- высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (1-2 г/кг) в течение 3-4 дней, которые применяются для профилактики инфекционных осложнений и блокирования гибели кератиноцитов;
- заместительная терапия препаратами крови (альбумин, свежезамороженная плазма) показана при обширных поражениях кожи и слизистых;
- плазмаферез, гемосорбция используются при стабильной гемодинамике пациента и при наличии адекватной заместительной терапии препаратами крови (альбумин, свежезамороженная плазма) и внутривенными иммуноглобулинами;
- применение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб - 5 мг/кг, этанерцепт) может способствовать прекращению прогрессирования заболевания с последующей полной реэпителизацией в течение нескольких дней;
- циклоспорин А в дозе 3-5 мг/кг в день в течение 10-14 дней может замедлять прогрессирование и является перспективным в терапии ССД/ТЭН;
- комбинированная терапия ГКС и ВВИГ, или сочетание ГКС и циклоспорина, или сочетание инфликсимаба и ВВИГ требует дальнейших исследований;
- наиболее перспективными системными иммуномодулирующими ЛС при ССД/ТЭН считают ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, циклоспорин, ГКС, ВВИГ.

Профилактика рецидивов ССД/ТЭН заключается в исключении ЛС, вызвавших данное забо-

ление. Предположить «виновное» ЛС в случае одновременного приема нескольких препаратов возможно на основании данных исследований о частоте развития ССД/ТЭН, а также по результатам лабораторных тестов, используемых для диагностики реакций специфической и неспецифической гиперчувствительности. Лабораторное обследование рекомендовано проводить в период ремиссии заболевания, однако, в особых ситуациях, когда необходимо незамедлительное введение ЛС по жизненным показаниям, возможно проведение тестирования в острый период.

Использование современных клеточных методов позволяет выявить антитела, связанные с лейкоцитами, сенсбилизацию лимфоцитов к аллергенам, а также оценить неспецифическую (неиммунную) гиперчувствительность на те же вещества, которые служат аллергенами [22]. Для выявления антител, связанных с лейкоцитами используются такие клеточные тесты, как реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов, реакция выброса миелопероксидазы, тесты активации базофилов и др. Сенсбилизацию лимфоцитов выявляют в реакции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием аллергенов, реакции повышения экспрессии экспрессии активационных рецепторов CD25, CD71, HLA-DR, CD69 на мембранах Т- и В-лимфоцитов в присутствии аллергена, выделения Т-лимфоцитами цитокинов при стимуляции аллергеном - реакция подавления (ингибиции) миграции лейкоцитов, реакция подавления адгезии лейкоцитов. Замедленный тип неспецифической гиперчувствительности, аналогично специфическому, обусловлен активацией Т- и В-лимфоцитов и, возможно, моноцитов-макрофагов, эпителия и дендритных клеток [22]. Используя клеточные тесты, например, тест стимуляции экспрессии CD69 молекул на Т-лимфоцитах, возможно выявлять реакции гиперчувствительности к ЛС.

Точность диагностики реакций гиперчувствительности различных типов повышается при использовании комплекса методов, сочетающих тесты *in vivo* и *in vitro*. Кожные тесты с ЛС выполняют только после выздоровления пациента, при получении информированного согласия. Для диагностики различных отсроченных (IV типа) кожных реакций, в частности, экзантем, можно использовать патч-тест и внутрикожную пробу с аллергеном, период оценки результата - до 72 часов [1, 23]. Предпочтительнее кожное тестирование проводить

в условиях стационара в следующем порядке: сначала аппликационный тест, при отрицательном результате которого выполняется внутрикожная проба. Патч-тестирование включает в себя размещение потенциальных лекарственных аллергенов (в не раздражающих кожу концентрациях) на спине пациента в течение 48 часов под алюминиевыми дисками (или пластырем), а затем оценку реакций.

Другие провокационные тесты - подъязычный, провокационный с постепенным увеличением дозы (пероральный, или с подкожным, внутримышечным введением ЛС), рекомендовано проводить только в случае невозможности замены ЛС, оценив соотношение риск-польза.

Следует помнить, что отрицательные результаты лабораторного и/или кожного тестирования с ЛС не исключают возможность развития аллергической реакции при его приеме. Поэтому вопрос о повторном назначении ЛС всегда следует решать «в пользу пациента», то есть, подозреваемое ЛС следует исключить из применения. При необходимости продолжения лечения производят подбор необходимого препарата с учетом сведений о перекрестных свойствах ЛС (таблица).

С целью профилактики развития повторных реакций на ЛС в медицинской документации необходимо указывать средство, вызвавшее заболевание, дату реакции, ее клинические проявления.

Пациенту следует предоставить письменную информацию о ЛС, приема которых следует избегать, а также информировать его об опасности самолечения.

Выводы

1. Проведенное ретроспективное исследование выявило высокую значимость ЛС (95% случаев) в возникновении ССД/ТЭН. Наиболее частой причиной его развития являлся прием карбамазепина (35%, 6/20), реже прием НПВС (15%, 3/20), барбитуратов (12%, 2/20), β -лактамовых антибиотиков (12%), ремантадина (12%). ССД/ТЭН чаще встречались у мужчин (70%), чем у женщин (30%).
2. ССД/ТЭН являются тяжёлыми осложнениями лекарственной терапии, требующими раннего назначения системных ГКС, применения ВВИГ, плазмафереза, адекватной инфузионной терапии, что способствует быстрейшему выздоровлению пациентов, предупреждает возникновение осложнений. Все случаи заболевания, наблюдаемые нами, имели благоприятные исходы, осложнение ТЭН (сепсис) развилось у 1 (5%) пациента.

Таблица. Перекрестные свойства некоторых лекарственных средств (Patterson R. [et al], 1997 [24], Ильина Н.И. и др., 2013 [25], с дополн.)

Содержащие β-лактамное кольцо	все природные и полусинтетические пенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины (комбинация β-лактамного антибиотика и ингибитора β-лактамаз), цефалоспорины (I поколения в 50% вызывают перекрестные реакции, II и III поколений - в 1-16%); карбапенемы (имипенем, меропенем) - в 50% случаев развиваются перекрестные реакции с пенициллинами; монобактамы (азтреонам) - перекрестные реакции с пенициллинами не наблюдаются
Амфениколы	хлорамфеникол (левомецетин), синтомицин и др.; комбинированное ЛС, содержащее левомецетин (левомеколь и др.)
Стрептомицин	ЛС группы стрептомицина; аминогликозиды (неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, комбинированные ЛС, содержащие аминогликозиды (полижинакс, софрадекс, тридерм и др.); вакцины, содержащие аминогликозиды (некоторые вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, полиомиелита и др.)
Тетрациклины	доксциклин, метациклин, морфоциклин и др., комбинированное ЛС, содержащее тетрациклин (гиоксизон, оксикорт и др.)
Макролиды	ЛС группы макролидов (эритромицин, олеандомицин, азитромицин, мидекамицин, рокситромицин и др.); комбинированные ЛС, содержащие олеандомицин (олететрин и др.)
Бензолсульфонамидная группа*	сульфаниламиды (стрептоцид, сульфацил-натрий, сульфасалазин и др.), комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды (сульфаметоксазол/триметоприм, ингалипт и др.); гипогликемические ЛС производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон, букарбан, бутамид и др.); диуретики тиазидные (дихлотиазид, гидрохлотриазид и др.), комбинированные препараты, содержащие тиазидные диуретики; «петлевые» диуретики производные сульфамойлантраниловой и сульфамойлбензойной кислот (фуросемид, индапамид и др.); ингибитор карбоангидразы (диакарб); селективные ингибиторы ЦОГ 2-й группы коксибов (целекоксиб, рофекоксиб); нейрелептик сульпирид
Пиразолоны	производные пиразолона (метамизол натрия (анальгин), антипирин, амидопирин, бутадиион и др.); комбинированные ЛС, содержащие производные пиразолона (бенальгин, темпалгин, пенталгин, баралгин, теофедрин, спазган и др.)
Салицилаты и другие НПВС	ацетилсалициловая кислота (аспирин), комбинированные ЛС, содержащие ацетилсалициловую кислоту (аскофен, кофицил, цитрамон, седальгин, кардиомагнил и др.) ПАСК; сульфасалазин; НПВС (реопирин, бутадиион, бруфен, вольтарен, напроксен, индометацин и др.) и комбинированные ЛС, содержащие НПВС
Парааминофенолы**	ацетаминофен (парацетамол) и комбинированные ЛС, содержащие парацетамол (колдрекс, терафлу и др.); фенацетин и комбинированные ЛС, содержащие фенацетин (кофицил, седальгин, цитрамон и др.)
Этилендиамин	хлоропирамина гидрохлорид (супрастин), аминофиллин (эуфиллин), трипелленамин, антазолин, ранитидин, этамбутол, противоопухолевые препараты (продимин и пр.), пиперазин и его производные (цетиризин, гидроксизин и др.); ксантины: кофеин, пентоксифиллин, теобромин, теофиллин
ЛС фенотиазинового ряда	аминазин, пропразин и др. нейрелептики; метиленовый синий; антидепрессанты (фторацизин); коронарорасширяющие (хлорацизин, нонахлазин); антиаритмические (этмозин, этацизин); противопаркинсонические препараты (динезин); противорвотные препараты (тиэтилперазин и др.)
Фенобарбитал и другие барбитураты	группа барбитуратов, комбинированные ЛС, содержащие фенобарбитал (беллатаминал, теофедрин, валокордин, корвалол, пенталгин, спазмалгон, седальгин и др.)
Йод	все йодсодержащие ЛС (солутан, калия йодид, раствор Люголя; рентгенконтрастные вещества (кардиотраст, билиграфин, урографин и др.); гормональные ЛС (тироксин, трийодтиронин, тиреоксид)
Фурациллин	фурадонин, фуразолидон, фурагин, их антисептические растворы
Витамин В1	кокарбоксилаза и комплексные витамины
Вирусные вакцины	яйца птиц, мясо курицы, утки, кролика; непереносимость антибиотиков или консервантов, входящих в состав вакцин (неомицин, гентамицин, желатин и др.)
Парааминогруппа***	новокаин (прокаин), бензокаин (анестезин, белластезин, гепариновая мазь, меновазин, фастин-1), бутамбен, кокаин, пропаракаин, тетракаин (дикаин); многие из пенициллинов пролонгированного действия содержат прокаин; новокаинамид; сульфаниламиды (стрептоцид, фталазол, сульфасалазин и др.); комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды (сульфаметоксазол/триметоприт, ингалипт и др.); производное сульфонилмочевины (букарбан); ПАБК и ее производные; ПАСК и ее производные; этакридина лактат (риванол)

Примечания:

- * - сульфаниламиды, содержащие ариламины, такие как сульфаметоксазол, сульфадиазин, сульфацилнатрий и сульфаметизол, структурно отличаются от сульфаниламидных диуретиков, гипогликемических ЛС, сульфасалазина и сульфизоксазола, возможна использование без развития перекрестных реакций [26].
- ** - ЛС выбора при непереносимости пиразолонов, салицилатов и др. НПВС. Перекрестные реакции наблюдаются в 5% случаев при приеме парацетамола, сальсалата, фенибутазона, холина магния трисалицилата.
- *** - эфиры парааминобензойной кислоты. Возможна замена ЛС из группы аминов: бупивакаин, лидокаин, мепивакаин, дибукаин, прамокаин, диклонина гидрохлорид.

Литература

1. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. М.: Национальная академия микологии. 2001, 330 с.
2. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. [et al]. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35-44.
3. Cohen V. Toxic epidermal necrolysis. Sep. 15, 2011. eMedicineWorld Medical Library.-<http://emedicine.medscape.com/article/229698-overview>.
4. Harr T., French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
5. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern RS. [et al]. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
6. Jeremy A. Schneider, Philip R. Cohen. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures *Adv Ther (2017) 34:1235–1244.* DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y.
7. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M. [et al]. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jun 1;153(6):514-522. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5668.
8. Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15: 250–257.
9. Casagrande A., Suppa M., Dehavay F. [et al]: Overlapping DRESS and Stevens-Johnson Syndrome: Case Report and Review of the Literature *Case Rep Dermatol* 2017;9:1–7. DOI: 10.1159/000475802.
10. Соболенко Т.М., Выхристенко Л.Р., Захарова О.В., Новиков Д.К. Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2011; 4:33-38
11. Torres M.J., Romano A., Celik G. [et al]. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *ClinTransl Allergy.* 2017; 7:7. DOI: 10.1186/s13601-017-0144-0. eCollection 2017.
12. Pirmohamed M., Ostrov D.A., Park B.K. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2): 236-244.
13. Chung W.H., Wang C.W., Dao R.L. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758–66. DOI: 10.1111/1346-8138.13430 (PMID: 27154258).
14. Hoetzenecker W., Mehra T., Saulite I. [et al]. Toxic epidermal necrolysis. Version 1. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-951. Published online 2016 May 20. DOI: 10.12688/f1000research.7574.1
15. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. [et al]. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149–153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
16. Fujita Y., Yoshioka N., Abe R. [et al]. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):65-8.
17. Nakajima S., Watanabe H., Tohyama M. [et al]. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1110-2.
18. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Aug;69(2):187.e1-16; quiz 203-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.002.
19. Martínez-Cabriales S-A., Minerva Gómez-Flores M., Ocampo-Candiani J. News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Gac Med Mex.* 2015;151:721-31.
20. Hunger R.E., Hunziker T., Buettiker U. [et al]. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin. Immunol.* 2005;116: 923-924.
21. Gupta L.K., Martin A.M., Agarwal N. [et al]. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016 Nov-Dec;82(6):603-625. DOI: 10.4103/0378-6323.191134.
22. Новиков П.Д., Новиков Д.К., Титова Н.Д. Диагностика аллергии и гиперчувствительности: ведущее значение клеточных методов. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2016; 4: 25-39. DOI: 10.14427/jirai.2016.4.2.
23. Warrington R., Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7(Suppl 1): S10. Published online 2011 Nov 10. DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S10.
24. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott, Raven. 1997. - 634.
25. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. [и др.]. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (часть 2). *Российский аллергологический журнал.* 2013, 1:25-41.
26. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L. [et al]. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:1209-1215.

Сведения об авторах:

Выхристенко Людмила Ростиславна – заведующий кафедрой внутренних болезней №2 УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет", д.м.н., профессор.

Величинская Ольга Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет".

Сидоренко Елена Викторовна – ассистент кафедры внутренних болезней №2 УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет".

Захарова Ольга Вячеславовна – заведующий аллергологическим отделением УЗ "Витебская областная клиническая больница"

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2

тел. МТС +37529 7153817

velichinskaja@rambler.ru

Поступила 13.09.2017 г.