

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Собко Елены Альбертовны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Токсический эпидермальный некролиз: проблемы диагностики и терапии»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление недочетов и рекомендаций по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 15.05.20

Подпись рецензента:

Собко

Подпись ординатора:

Галанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
Токсический эпидермальный некролиз:
проблемы диагностики и терапии

Выполнил: Ординатор 2 года
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Красноярск, 2021г.

Содержание:

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Определение.....	5
2. Эпидемиология.....	6
3. Фенотипы ТБА.....	7
4. Алгоритм выявления пациентов с ТБА	9
5. Цели терапии ТБА.....	10
6. Терапия тяжелой БА биологическими препаратами	11
7. Выбор иммунобиологического препарата для лечения тяжелой БА	13
8. Дупилумаб	14
Заключение.....	18
Литература.....	19

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ДДБА – длительно действующие В2-агонисты

АЛП - антилейкотриеновые препараты

ГКС - глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Введение

Синдром Лайелла и синдром Стивенса — Джонсона (ССД) являются потенциально опасными для жизни слизисто-кожными реакциями, для которых характерны распространенный некроз и отторжение эпидермиса.

В 1922 г. американские врачи А.М. Стивенс и Ф.Ч. Джонсон впервые представили описание острого кожно-слизистого синдрома у двух подростков, который характеризовался распространенными кожными высыпаниями, эрозивным стоматитом и конъюнктивитом.

В 1956 г. шотландский врач А. Лайелл ввел термин «токсический эпидермальный некролиз», описав пациентов с клинической картиной, имеющей сходство с «ошпариванием кожи» [1]. Согласно современным представлениям, данные состояния представляют собой варианты идентичного процесса [2, 3]. Очагами поражения считаются участки, на которых эпидермис отслоился или склонен к отторжению (положительный симптом Никольского). По площади поражения поверхности тела пациенты условно подразделяются на три группы: ССД — с поражением менее 10 % общей поверхности тела; перекрестный ССД / токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — площадь поражения от 10 до 30 % и ТЭН — площадь поражения более 30 %. Имеются и определенные клинико-морфологические различия этих заболеваний, которые следует учитывать для определения прогноза заболевания. В табл. 1 представлены данные о различиях на начальных этапах развития патологического процесса. Летальность при ССД составляет от 5 до 12 %, при ТЭН — более 30 % [4].

1 Эпидемиология

Синдром Стивенса–Джонсона и ТЭН являются редкими заболеваниями с годовым коэффициентом заболеваемости 1,2–6 и 0,4–1,2 на 1 млн населения соответственно. ТЭН поражает женщин чаще, чем мужчин, с соотношением 1,5:1, коэффициент заболеваемости увеличивается с возрастом.

В возрасте после 40 лет вероятность ТЭН возрастает, при этом ССД чаще встречается у молодых пациентов, тогда как ТЭН — у пожилых. У женщин заболевание встречается чаще (коэффициент соотношения полов 0,6).

Группами больных с высокой степенью риска являются больные с генотипами медленных ацетиляторов, иммунокомпрометированные пациенты (например, ВИЧ-инфекция, лимфома) и больные с опухолями мозга, которые в настоящее время подвергаются радиотерапии и одновременно получают противоэпилептические средства. У лиц со СПИ-Дом риск развития ТЭН в 1000 раз выше, чем в общей популяции. О применении лекарств сообщается более чем у 95% больных с ТЭН.

Устойчивая связь между приемом лекарства и развитием кожного высыпания наблюдается в 80% случаев. Другие редкие причины включают инфекции и иммунизацию. Литература отражает менее четкое взаимоотношение между лекарствами и синдромом Стивенса–Джонсона; утверждают, что только 50% случаев синдрома Стивенса–Джонсона являются лекарственно-обусловленными. Однако это, безусловно, является недооценкой и, наиболее вероятно, обусловлено отчасти путаницей, которая ранее существовала относительно диагностического разграничения между синдромом Стивенса–Джонсона и МЭ.

На сегодняшний день установлено, что более чем 100 лекарственных средств связаны с синдромом Стивенса–Джонсона/ТЭН. Наиболее часто участвующие лекарства перечисляются в таблице 4 и главным образом включают в себя антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и антиконвульсанты. Среди первых сульфаниламиды наиболее отчетливо связаны с синдромом Стивенса–Джонсона и ТЭН; другие антимикробные средства включают аминопенициллины, хинолоны, цефалоспорины, тетрациклины и противогрибковые средства. В общем, сообщается, что риск развития синдрома Стивенса–Джонсона самый высокий в течение начальной недели (начальных недель) лечения. К тому же, более вероятно, что лекарства с длительным периодом полураспада вызовут лекарственные реакции и смертельный исход, чем средства с коротким периодами полураспада, даже если они химически родственны.

2 Этиология и патогенез

Основным этиологическим фактором развития ТЭН являются лекарственные препараты, на сегодняшний день их установлено более 100. Определены медикаменты высокого риска [9–13]. К таким лекарствам относятся антибактериальные и нестероидные противовоспалительные препараты, противосудорожные средства, некоторые антидепрессанты [14, 15].

В последнее время много внимания уделяется наследственной предрасположенности к данному заболеванию: повышенный риск отмечается у пациентов с HLA-B*1502 (реакция на карбамазепин), HLA-B*5801 (реакция на аллопуринол), HLA-B*44, HLA-A 29, HLA-B12 (реакция на нестероидные противовоспалительные средства), HLA-DR7 (сульфаниламиды) лейкоцитарными антигенами. Угроза развития ТЭН существует в течение первых 8 нед. после приема данных препаратов. Роль инфекционного фактора также может иметь значение в развитии ТЭН: описана связь его с *Mycoplasma pneumoniae*, вирусными инфекциями и иммунизацией. Сообщалось о случаях развития ТЭН после трансплантации костного мозга, системная красная волчанка ассоциируется с повышением риска развития ТЭН [9, 10]. В 20 % случаев причину ТЭН определить не удается, тогда случай классифицируют как идиопатический [16].

В патогенезе ТЭН ведущая роль принадлежит клеточно-опосредованной цитотоксической реакции в отношении кератиноцитов, которая приводит к массовому апоптозу и, как результат, отделению эпидермиса от дермы [16, 17]. В начале заболевания в очагах присутствуют цитотоксические клетки, в том числе естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и препарат специфичные (ассоциированные с конкретным медикаментом) CD8+ Т-лимфоциты. В дермальном инфильтрате появляются моноциты/макрофагии гранулоциты. Вместе с тем существуют мнение, что в очагах не всегда достаточно специфических и неспецифических цитотоксических клеток, чтобы объяснить их присутствием гибель кератиноцитов по всей толщине эпидермиса и слизистых оболочек на большом протяжении [7].

Цитотоксические Т-клетки уничтожают кератиноциты как напрямую, так и опосредованно, путем привлечения других клеток, вырабатывающих медиаторы гибели, основным из которых является гранулизин. Гранулизин выявляется в пузырьках в намного более высокой концентрации, чем другие токсические белки — перфорин, гранзим Вили Фас-L. Именно гранулизин способен вызывать некроз кератиноцита *in vitro* и вызывать проявления ТЭН у мышей [18].

3 Клиническая картина

Начальными симптомами как ТЭН, так и синдрома Стивенса–Джонсона могут быть лихорадка, жжение глаз и боль после глотания, любой из них может предшествовать кожным проявлениям за 1–3 дня. Кожные поражения имеют тенденцию сначала появляться на туловище, распространяясь на шею, лицо и проксимальные части верхних конечностей. Дистальные части рук, а также голени относительно щадятся, но ладони и подошвы могут быть начальными местами поражения. Эритема и эрозии на слизистых оболочках щек, глаз и половых органов имеются более чем у 90% больных. Эпителий дыхательного тракта поражается у 25% больных с ТЭН, также могут встречаться и желудочно-кишечные поражения (например, эзофагит, понос). Кожные высыпания обычно болезненны, особенно эрозии слизистых. Дополнительные общие проявления включают лихорадку, лимфаденопатию, гепатит и цитопению.

Морфология кожных поражений была исследована обстоятельно. Сначала поражения выглядят как эритематозные, темно-красные и пурпурозные пятна разного размера и формы и имеют склонность сливаться. На этой стадии и в присутствии поражения слизистой оболочки и болезненности должен подозреваться риск быстрого прогрессирования в синдром Стивенса–Джонсона и ТЭН. В отсутствие самопроизвольной эпидермальной отслойки симптом Никольского необходимо проверять, вызвав тангенциальное механическое давление с помощью пальца на нескольких эритематозных зонах. Этот признак считается положительным, если вызывается эпидермальнодермальное расщепление. У некоторых больных пятнистые высыпания в начале могут иметь темный центр, придавая им мишенеподобный внешний вид. Однако такие поражения не имеют трех концентрических колец, характерных для типичных мишеневидных поражений (как первоначально было описано Геброй), и не являются папулезными, как при атипичных мишеневидных поражениях МЭ.

По мере того, как поражение эпидермиса прогрессирует по направлению в сторону полнослойного некроза, эти пятнистые темно-красные высыпания принимают характерный серый оттенок. Данный процесс может быть очень быстрым (часы) или занимать несколько дней. Некротический эпидермис затем отделяется от подлежащей дермы, вызывая появление пузырей. Эти пузыри имеют особые признаки: они легко разрываются (дряблые) и могут распространяться в сторону легким давлением большого пальца, т.к. некротический эпидермис сдвигается латерально (симптом Асбо-Гансена). Кожа имеет сходство с влажной папиросной бумагой, к тому же отрывается травмой, обнажая большие участки чувствительной и кровоточащей дермы, которую называют

ошпаренной. По этой причине к данным больным необходимо прикасаться с предельной осторожностью. Напряженные пузыри обычно наблюдаются только на ладонно-подошвенных поверхностях, где эпидермис толще и по этой причине устойчивее к небольшой травме.

Принимая таких больных, необходимо тщательно и правильно оценивать протяженность некролиза, т.к. он является главным прогностическим фактором. Правила, обычно используемые для оценки площади поверхности термических ожогов, подходят и для этой цели. Опыт показал, что протяженность отслойки кожи легко переоценивается. Измерение должно включать отделенный и отделяемый эпидермис (положительный симптом Никольского), но не только на эритематозных участках (отрицательный симптом Никольского). Определение протяженности отслойки кожи дает возможность отнесения больных в одну из трех групп (табл. 5):

- синдром Стивенса–Джонсона: менее 10% площади поверхности тела;
- перекрест синдрома Стивенса–Джонсона – ТЭН: 10–30% площади поверхности тела;
- ТЭН: больше 30% площади поверхности тела.

Эрозии слизистых оболочек присутствуют более чем у 90% больных. Пациенты жалуются на светобоязнь и болезненное мочеиспускание.

При ТЭН имеется несколько факторов, которые находились в связи с неблагоприятным исходом, включая увеличение возраста и протяженность эпидермальной отслойки. Кроме того, количество лекарств, подъем уровней сывороточной мочевины, креатинина и глюкозы, нейтропения, лимфоцитопения и тромбоцитопения были статистически связаны с неблагоприятным исходом. Поздняя отмена причинного лекарства также связана с менее благоприятным исходом. Приблизительно оценили, что быстрая отмена лекарства-аллергена уменьшает риск смерти на 30% в сутки. В последнее время был предложен подсчет баллов тяжести болезни для ТЭН (SCORTEN), в котором семь параметров с одинаковой значимостью были объединены так, чтобы сделать возможным предсказать исход (табл. 6).

В среднем, смерть наблюдается у каждого третьего больного с ТЭН и главным образом обусловлена инфекциями (золотистый стафилококк и синегнойная палочка). Массивная трансэпидермальная потеря жидкости связана с электролитным дисбалансом, угнетением секреции инсулина, инсулинорезистентностью, начало гиперкатаболического состояния также может быть способствующим фактором. Все эти осложнения ТЭН (которые также можно наблюдать при синдроме Стивенса–Джонсона) лучше лечатся в блоке интенсивной терапии. К сожалению, осложнения могут завершиться у взрослых

респираторным дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью, несмотря на адекватное поддерживающее лечение.

Таблица 5. Клинические признаки, которые отличают синдром Стивенса–Джонсона, ТЭН и перекрест синдрома Стивенса–Джонсона/ТЭН			
Клинический признак	Синдром Стивенса–Джонсона	Синдром Стивенса–Джонсона/ТЭН	Токсический эпидермальный некролиз
Первоначальные высыпания	Темные и/или темно-красные поражения; плоские атипичные мишени	Темные и/или темно-красные поражения; плоские атипичные мишени	Плохо очерченные эритематозные бляшки; эпидермальная отслойка – спонтанная или трением; темно-красные поражения; плоские атипичные мишени
Распределение	Изолированные поражения, слияние (+) на лице и туловище	Изолированные поражения, слияние (++) на лице и туловище	Изолированные поражения (редко), слияние (+++) на лице, туловище и где-нибудь еще
Поражение слизистых	Да	Да	Да
Общие симптомы	Обычно	Всегда	Всегда
Отслойка, %	<10	10–30	>30

Заживление участков отслоенного эпидермиса посредством реэпителизации обычно начинается через несколько дней и завершается в большинстве случаев в течение 3 нед. Этот процесс происходит в результате пролиферации и миграции кератиноцитов из резервных мест, таких как здоровый эпидермис, окружающий обнаженные участки и волосяные фолликулы в пределах участков отслойки. Благодаря этой сохраненной способности для реэпителизации при синдроме Стивенса–Джонсона и ТЭН пересадка кожи не требуется. Однако, к сожалению, заживление может быть с изъяном, и выжившие могут иметь последствия, такие как симблефарон, конъюнктивальные синехии, эктропион, вросшие ресницы, рубцевание кожи, неравномерная пигментация, эруптивные меланоцитарные невусы, длительно существующие эрозии слизистых оболочек, фимоз, вагинальные синехии, дистрофия ногтей и диффузная алопеция. Часто эти последствия можно сделать минимальными наилучшим уходом за кожей, но при ТЭН до 35%

выживших могут иметь глазные симптомы, колеблющиеся от синдрома сухих глаз до слепоты.

Таблица 6. Прогностические факторы шкалы SCORTEN	
SCORTEN	
Прогностический фактор	Баллы
Возраст >40 лет	1
Частота сердечных сокращений >120 уд./мин.	1
Рак или лейкоз	1
Отслойка кожи в 1-й день свыше 10%	1
Уровень мочевины >10 ммоль/л	1
Уровень бикарбоната <20 ммоль/л	1
Уровень глюкозы >14 ммоль/л	1
SCORTEN	Показатель смертности (%)
0–1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
≥5	90

Распознавание лекарства-аллергена является важной и трудной задачей, но оно должно быть среди первых приоритетов. Как было отмечено ранее, запоздалая отмена причинного лекарства связана с увеличенной смертностью. В настоящее время не существует надежного *in vitro* теста для быстрого распознавания предполагаемых лекарств. Накожные аллергические пробы демонстрируют слабую чувствительность при синдроме Стивенса–Джонсона/ТЭН и неуместны для целей распознавания; повторное воздействие на больного предполагаемым причинным лекарством является, очевидно, недопустимым способом при таких тяжелых реакциях. По этой причине клиницист вынужден полагаться на ранее сообщенные связи и устанавливать вероятность (маловероятно, вероятно, вполне убедительно, правдоподобно и т.д.) для каждого лекарства, основанную на присущей ему способности вызывать синдром Стивенса–Джонсона/ТЭН и внешних факторах, например, начала какого-то даваемого средства относительно начала синдрома Стивенса–Джонсона/ТЭН. Синдром Стивенса–Джонсона и ТЭН обычно наблюдаются через 7–21 день после начала применения причинного лекарства в условиях первого воздействия лекарством, но может наблюдаться в течение 2 дней в случае повторного воздействия лекарством, которое ранее послужило причиной синдрома Стивенса–Джонсона или ТЭН. В общем, перечень лекарств должен сокращаться к абсолютному минимуму, необходимо производить подходящие замены и предпочитать лекарства с коротким периодом полураспада.

4 Диагностика

В дифференциальной диагностике ТЭН с многоформной экссудативной эритемой, синдромом стафилококковой обваренной кожи и другими буллезными дерматозами важны гистопатологические данные, поэтому необходимо проводить биопсию кожи. При гистологическом исследовании на ранних стадиях ТЭН вовлечение эпидермиса характеризуется наличием апоптотичных кератиноцитов в базальных отделах, в дальнейшем обнаруживается полный некроз эпидермиса с отторжением его от дермы. В дерме преобладают CD4+ лимфоциты (преимущественно периваскулярно), в дермоэпидермальном соединении и в эпидермисе — CD8+ лимфоциты [21]. Результаты теста прямой иммунофлюоресценции - отрицательные. Для оценки тяжести состояния пациента с ТЭН создан прогностический индекс SCORTEN [21], который включает следующие показатели: возраст более 40 лет (1 балл);

число сердечных сокращений более 120 уд./мин (1 балл);

злокачественная опухоль (1 балл);

площадь пораженной поверхности тела более 10 % (1 балл);

уровень мочевины в сыворотке более 10 ммоль/л (1 балл);

концентрация бикарбоната в сыворотке менее 20 ммоль/л (1 балл);

уровень глюкозы в сыворотке более 14 ммоль/л (1 балл).

Суммируя баллы, можно предположить вероятность летального исхода:

0–1 балл — 3,2 %; 2 балла — 12,1 %; 3 балла — 35 %; 4 балла — 58,3 %; 5 баллов — 90 %.

5 Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН главным образом состоит из МЭ, синдрома стафилококковой ошпаренной кожи, острого генерализованного экзантематозного пустулеза и фиксированной лекарственной эритемы. Паранеопластическая пузырчатка, лекарственно-индуцированный линейный IgA буллезный дерматоз, болезнь Кавасаки, красная волчанка и тяжелая острая реакция «трансплантат против хозяина» могут также рассматриваться у некоторых больных в зависимости от клинических условий.

Гистопатологическая картина таких состояний, как термические ожоги, фототоксичность и пузыри коматозного состояния включает в себя полнослойный эпидермальный некроз, но клинико-патологической корреляции нет. В особенности распределение высыпаний и анамнез больного несовместимы с ТЭН.

6 Лечение

Наилучшее медицинское ведение синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН требует ранней диагностики, немедленной отмены причинного лекарства, поддерживающего и специфического лечения (табл. 7).

Специфической терапии ТЭН не существует. Лечение посиндромное, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Вопрос о назначении кортикостероидов остается дискуссионным. Единого мнения о целесообразности назначения данной группы препаратов нет.

Поддерживающее лечение подобно таковому, применяемому при тяжелых термических ожогах, и нацелено на уменьшение связанных осложнений, которые являются главной причиной смертности. Осложнения включают гиповолемию, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность и сепсис. Осторожная ежедневная обработка ран, гидратация и парентеральное питание необходимы и, предпочтительно, выполняются в блоке интенсивной терапии, если имеется отслойка эпидермиса, поражающая 10–20% (или более) площади поверхности тела. Рекомендуется использование вместо обычной кушетки и простыней терморегулируемых с управляемым давлением кушеток и простыней выживания из тонколистового алюминия.

Таблица 7. Подход к больному с синдромом Стивенса–Джонсона и ТЭН
1. Немедленное прерывание применения любых и всех подозреваемых лекарств
2. Принять больного в блок интенсивной терапии или ожоговый центр <ul style="list-style-type: none">– корректирование водно-электролитного баланса;– замещение тепловых потерь;– защита от вторичного инфицирования с помощью мазей с антибиотиками местного действия;– консультация офтальмолога и хороший уход за глазами;– консультация уролога, если имеется воспаление уретры;– пероральные антациды и уход за полостью рта;– гигиена легких, если имеется респираторный дистресс-синдром;– регулярные посевы с полости рта, глаз, кожи, мокроты;– физиотерапия для предупреждения контрактур;– применение биологических повязок и заменителей кожи, если имеются распространенные обнаженные участки дермы.
3. Использование внутривенного иммуноглобулина <ul style="list-style-type: none">– использование других системных средств на краткосрочной основе

Все манипуляции с больными должны выполняться в стерильных условиях, а венозные катетеры необходимо устанавливать, если возможно, в места непораженной кожи.

Обработку ран лучше выполнять один раз в день с помощью или в присутствии дерматолога. Манипуляций на теле пациента должно выполняться как можно меньше, т.к. каждое движение является возможной причиной отслойки кожи. Уход за кожей должен сосредоточиться на лице, на области глаз, носа, рта, ушей, в аногенитальной области, подмышечных складках и межпальцевых промежутках. Неотслоенные участки кожи сохраняют сухими и над ними не манипулируют. Отслоенные участки, особенно на спине и в местах давления в соприкосновении с кушеткой, необходимо покрывать марлей с вазелином, до тех пор, пока не произошла реэпителизация. На лице серозные и/или кровянистые корки можно удалять с помощью стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Антибактериальные мази (например, мупироцин) следует накладывать вокруг естественных отверстий (ушей, носа, рта), а силиконовые повязки можно применять, чтобы покрывать эрозированные обнаженные участки кожи. Силиконовые повязки не требуют замены и могут оставаться на месте до тех пор, пока не происходит реэпителизация, но ее поверхность необходимо ежедневно очищать стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Еще один способ состоит в том, чтобы поместить большую нелипкую слоистую повязку (многослойные раневые покрытия из полиэтилена, вискозы, искусственного шелка, хлопка) на больного и на кушетку.

Рекомендуется квалифицированный осмотр офтальмолога. Веки необходимо ежедневно мягко очищать с помощью стерильного изотонического раствора натрия хлорида, а глазные мази с антибиотиками накладывать на веки. Кроме того, глазные капли с антибиотиком должны применяться 3 раза/сут. на роговицу, чтобы уменьшить бактериальную колонизацию, которая может вести к рубцеванию. Ноздри нужно очищать ежедневно стерильным ватным валиком, увлажненным стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, и далее ту же самую процедуру применить повторно, чтобы нанести немного мази с антибиотиком. Рот необходимо прополаскивать несколько раз в день, используя шприц со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, а затем отсасывать, если больной без сознания. В аногенитальной области и межпальцевых промежутках уход за кожей выполняется ежедневно кратковременным прикладыванием 0,5% раствора нитрата серебра в случае мацерации или просто стерильного раствора натрия хлорида, если мацерация отсутствует.

На сегодняшний день никакие специфические способы лечения синдрома Стивенса–Джонсона не достигли стандартов одобрения медицины, основанной на доказательствах. В общем, лечение для тяжелопораженных больных с синдромом Стивенса–Джонсона отобразило лечение для ТЭН, тогда как больные с более легкими формами синдрома

Стивенса–Джонсона могут получать только поддерживающее лечение. Низкий уровень распространения синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН делает рандомизированные клинические испытания трудными к выполнению. Как следствие, литература по большей части состоит из историй болезни и небольших неконтролируемых случаев. В таких исследованиях несколько способов лечения, включая циклоспорин (3–4 мг кг/сут.), циклофосфамид (100–300 мг/сут.), плазмаферез и N-ацетилцистеин (2,0 г/6 ч), уже продемонстрировали многообещающие результаты.

По-прежнему существует значительная полемика относительно использования системных кортикостероидов для спектра синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН. Современные тенденции по отношению к применению циклоспорина и внутривенного иммуноглобулина для этих больных уже сняли некоторую остроту данной дискуссии. Ряд исследований поддерживает стандартную глюкокортикостероидную терапию, однако большинство исследований представляют данные за стандартное использование ожогового центра в отсутствие глюкокортикостероидной терапии. Эти исследования сообщают о более высоком уровне смертности, особенно от сепсиса, у больных, леченных кортикостероидами, по сравнению с больными, которых вели в ожоговых центрах в отсутствие лечения глюкокортикоидами. В исследовании одного ожогового центра применение системных кортикостероидов не было связано с более высокой заболеваемостью и смертностью. Сторонники стандартного применения системных кортикостероидов предполагают, что для больных синдромом Стивенса–Джонсона и ТЭН применение данных препаратов в начальной стадии и в течение болезни (до значительной отслойки кожи) с последующим быстрым снижением может быть успешным и даже жизнеспасающим.

Если принято решение о применении кортикостероидов, они назначаются в ранние сроки парентерально в высоких дозах — 180–200 мг преднизолона в сутки с последующим переходом на пероральный прием. Длительность терапии и схема применения глюкокортикостероидов определяются индивидуально. В рамках интенсивной терапии проводятся инфузионная терапия преимущественно кристаллоидными растворами с электролитами с учетом физиологических потребностей и патологических потерь. После того как наблюдается распространенная отслойка, риск инфекции, несомненно, перевешивает возможную пользу кортикостероидов. Важно, чтобы лекарственные и инфекционные провокаторы были установлены и удалены, если возможно. Если предписывается лечение глюкокортикоидами, то дозы до 2–2,5 мг/кг ежедневно внутривенного метилпреднизолона в разделенной дозировке первоначально обычно применяются с относительно быстрым снижением к средним дозам, когда прекращается

образование новых пузырей. Еще одним способом лечения кортикостероидами может быть пульс-терапия дексаметазоном в дозе 1,5 мг/кг в течение трех последовательных дней.

В конце 1990-х гг. было два в значительной степени сбивающих с толку, если не парадоксальных, исследования по этому вопросу. По данным одного исследования, глюкокортикоидное лечение по другим показаниям, предшествовавшее началу синдрома Стивенса–Джонсона или ТЭН, не уменьшило риск этих заболеваний. Другое исследование отметило увеличенный риск синдрома Стивенса–Джонсона или ТЭН у больных, предварительно принимавших системные глюкокортикоиды.

Коррекция кислотно-основного состояния осуществляется по данным лабораторного мониторинга. Антибактериальная терапия назначается при присоединении вторичной инфекции с учетом микробного пейзажа ран (экспресс-анализ ПЦР) и данных локального микробиологического мониторинга отделения в отношении чувствительности микроорганизмов. При необходимости назначается нутриционная поддержка полисубстратными сбалансированными питательными смесями в режиме сипинга или через назогастральный зонд.

В теории методы лечения, которые обладают способностью избирательно блокировать апоптоз кератиноцитов, имеют значительный потенциал для лечения синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН. Внутривенный иммуноглобулин содержит антитела против Fas-рецептора, который может блокировать молекулярное взаимодействие Fas-Fas ligand и, следовательно, апоптоз кератиноцитов.

В настоящее время многочисленные истории болезни и семь дополнительных неконтролируемых клинических исследований (которые включали по крайней мере 9 больных) проанализировали лечебный эффект внутривенного иммуноглобулина при ТЭН. Взятые вместе, несмотря на то, что каждое исследование имеет свои потенциальные систематические ошибки, пять из семи таких исследований указали на пользу (т. е. уменьшение смертности), когда внутривенный иммуноглобулин использовали в общей дозе >2 г/кг в течение 3–4 дней.

В настоящее время рекомендуемым режимом лечения является 1 г/кг/сут. внутривенного иммуноглобулина в течение трех последовательных дней, давая, таким образом, общую дозу 3 г/кг. Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, по-видимому, являются целесообразным и безопасным выбором среди специфических способов лечения, имеющих в настоящее время и предварительно прошедших испытание. Однако требуются дальнейшие испытания, чтобы установить его эффективность.

Вызывают большой интерес новые данные о применении фактора ингибитора некроза опухолей (анти-ФНО), возможное применение препаратов, инактивирующих гранулизин. Для предотвращения рецидивов важны меры вторичной профилактики, главным аспектом которой является оценка этиологической роли медикамента. В 70 % случаев тщательный сбор сведений о препаратах, принимавшихся пациентом в течение нескольких недель до начала реакции, помогает определить ее возможную причину [7]. В постреанимационный период возможно составление «карточки аллергии», куда должны входить потенциально опасные медикаменты и химически сходные препараты. Важно отметить, что данные в карточке сведения обязательны к исполнению и родственниками пациентов (первичная профилактика ТЭН).

Литература

1. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса—Джонсона и синдром Лайелла — со-временная трактовка проблемы. РМЖ. 2013; 22: 1073–1083. [Grigor'ev D.V. Mnogoformnaya ekssudativnaya erite-ma, sindrom Stivensa—Dzhonsona i sindrom Laiella — sovre-mennaya traktovka problemy. RMJ. 2013; 22: 1073–1083. (In Russ)]
2. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbook of Dermatolog-ical Treatments. Moscow: MEDpress-inform, 2008.
3. Lissia M. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns. 2010; 36: 152. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.213.
4. Endorf F.W., Cancio L.C., Gibran N.S. Toxic epidermal necroly- sis clinical guidelines. J. Burn Care Res. 2008; 29: 706.
5. Johnson R., Jackson R., Bennion S.D. The effect of toxic epi- dermal necrolysis and erythema multiforme major patients sera on human keratinocyte viability in culture. Clin. Res. 1994; 11A.
6. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: мо-ногр афия. СПб.: Коста, 2012. [Samtsov A.V., Belousova I.E. Bulleznye dermatozy: monographiya. St.-Petersburg: Kosta, 2012. (In Russ)]
7. Valeyrie-Allanore L. Fitzpatrick's Dermatology in General Med-icine. 8th ed. Ch. 40. Epidermal Necrolysis (Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). 2012.
8. Roujeau J.C., Guillaume J.C., Fabre J.P. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France (1981–1985). Arch. Dermatol. 1990; 126: 37.
9. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et al. Medication use and the risk of Stevens—Johnson syndrome or toxic epidermal necroly- sis. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1600–1607.
10. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. et al. Stevens—John-son 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.
11. Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L. et al. Correlation between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens Johnson and toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol. 2002; 138: 1019–1024.
12. Rzany B., Correia O., Kelly J.P. et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case control study. Lancet. 1999; 353: 2190–2194.
13. Halevy S., Ghislain P.D., Mockenhaupt M. et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 58: 25–32.
14. Fagot J.P., Mockenhaupt M., Bouwes-Bavinck J.N. et al. Ne- virapine and the risk of Stevens—Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS. 2001; 15: 1843–1848.
15. Mockenhaupt M., Messenheimer J., Tennis P., Schlingmann J. Risk of Stevens—Johnson and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005; 64: 1134–1138.
16. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens—John-son syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis. Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88(1): 60–68.

17. Paul C., Wolkenstein P., Adle H. et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 710–714.
18. Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens—Johnson syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 514–515.
19. Shay E., Kheirkhah A., Liang L. et al. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv. Ophthalmol.* 2009; 54: 686–696.
20. Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: Prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 1237–1244.
21. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: A severity-of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 149–153.
22. Correia O., Delgado L., Ramos J.P., Resende C., Torrinha J.A. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis: Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 466–468.
23. Шлык И.В., Крылов К.М. Лечение поражений дыхательных путей у пострадавших с комбинированной термической травмой: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во НИИСП им. И.И. Дженелидзе, 2003. [Shlyk I.V., Krylov K.M. Lechenie porazhenii dyhatel'nyh putei u postradavshih s kombinirovannoi termicheskoi travmoy. Tutorial. St.-Petersburg: Isd-vo NII SP, 2003. (In Russ)]
24. Kardaun S.H., Jonkman M.F. Dexamethasone pulse therapy for Stevens—Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm.Venereol.* 2007; 87: 144. doi: 10.2340/00015555-0214.
25. Bamichas G., Natse T., Christidou F. et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther. Apher.* 2002; 6: 225–228.
26. Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C. et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998; 352: 1586–1589.