

Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа

С.И. Барденикова¹, О.С. Пеньковская², Е.К. Исаева²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относятся к редким острым жизнеугрожающим заболеваниям кожи и слизистых, индуцированным у детей преимущественно инфекциями и/или лекарственными средствами (ЛС). Согласно современной концепции ССД представляет «малую форму» ТЭН, когда общая площадь отслойки эпидермиса занимает не более 10%, однако при этом у пациента могут быть и глубокие поражения слизистых оболочек (как минимум двух органов): гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря или уретры. Собственно ТЭН сопровождается массивным эпидермолизом на площади более 30% поверхности тела. Полипрагмазия затрудняет распознавание индуктора заболевания, тяжесть синдрома зависит от скорости его отмены и элиминации. Болезнь редко встречается в практике педиатра. Верификация диагноза базируется преимущественно на клинической картине. Дебют ССД похож на ОРЗ и «сыпные» инфекции. Поздняя диагностика ухудшает прогноз. Алгоритмы лечения не унифицированы, требуется индивидуальный подбор лечебных схем. Представленный клинический случай подтверждает необходимость своевременной диагностики и ранней терапии.

Ключевые слова: синдром Стивенса — Джонсона, дети, триггер, маска, дебют, клиника, алгоритм лечения.

Для цитирования: Барденикова С.И., Пеньковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):66–72.

Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe

S.I. Bardenikova¹, O.S. Pentkovskaya², E.K. Isaeva²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare acute life-threatening skin and mucosal disorders provoked in children mainly by infections and/or medications. According to the modern concept, SJS is a minor variant of TEN characterized by a total area of epidermal detachment less than 10% of the body surface area. However, a patient may present with deep mucosal lesions of at least two organs, e.g., larynx, trachea, bronchi, gastrointestinal tract, bladder or urethra. TEN is characterized by massive epidermolysis which involves more than 30% of the body surface area. Polypragmasia make difficulties for trigger identification while the severity depends on trigger withdrawal and elimination. This disorder is uncommon in paediatrics. Diagnosis is verified mainly by clinical manifestations. SJS debut is similar to acute respiratory infections and rash infections. Late diagnosis is associated with poor outcomes. There are no uniform treatment algorithms, individual treatment choice is required. Clinical case demonstrates that early diagnosis and treatment are vital.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, epidermolysis, life-threatening condition, apoptosis, children, trigger, mask, treatment algorithm.

For citation: Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):66–72.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относятся к редким острым жизнеугрожающим заболеваниям кожи и слизистых, индуцированным у детей преимущественно инфекциями и/или лекарственными средствами (ЛС) (тяжелые кожные побочные реакции; эпидермолитические лекарственные реакции) [1–6]. В современном классификаторе болезней (МКБ-10) ССД и ТЭН объединены в рубрике «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L50–L54) под общим названием «эритема многоформная» с кодами L51.1 и L51.2 соответственно [2, 6]. Эти два синдрома рассматривают как разные по тяжести клинические варианты единого патологического

процесса, отличающиеся по распространенности отслоения эпидермиса относительно общей площади поверхности тела пациента. Согласно современной концепции ССД представляет собой «малую форму» ТЭН, когда общая площадь отслойки эпидермиса занимает не более 10%, однако при этом у пациента могут быть и глубокие поражения слизистых оболочек (как минимум двух органов): гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря или уретры. Выделяют переходную форму — так называемый перекрестный (overlap) ССД/ТЭН, когда наблюдается отслойка эпидермиса 10–30% кожного покрова. Собственно ТЭН сопровождается массивным эпидермолизом на площади более 30% поверхности тела [1, 2, 4]. В каждом случае тяжесть течения

аллергической реакции соответствует тяжести прогноза жизни больного, поскольку распространенное отслоение эпидермиса и образование обширных эрозий на коже и слизистых оболочках сопровождаются тяжелыми водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и серьезной угрозой развития сепсиса ввиду потери барьерной функции. Летальность при ССД составляет 5,0–7,5%, а при ТЭН возрастает до 30–35%, достигая 50%. Основной причиной смерти является сепсис: треть больных ТЭН погибают от инфекционных осложнений, вызванных золотистым стафилококком и синегнойной палочкой [1, 2, 4–6].

Частота встречаемости ССД, по разным данным, составляет 0,4–6,0 на 1 млн населения и увеличивается с возрастом пациентов. Синдром встречается во всех возрастных группах: часто у лиц 20–40 лет и крайне редко в первые 3 года жизни ребенка; сведения о гендерных различиях заболеваемости противоречивы [1, 2, 4].

ПАТОГЕНЕЗ АПОПТОЗА КЕРАТИНОЦИТОВ

ССД является системным иммунным повреждением тканей, развивающимся, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. Заболевание опосредуется антителонезависимой гиперчувствительностью замедленного типа (IV типа) с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (СТЛ, Т-киллеров), главная функция которых в организме — лизис поврежденных клеток [1, 2, 4, 7]. Некоторые исследователи предполагают участие иммунокомплексных реакций (III тип реакции гиперчувствительности по классификации P. Gell, R. Coombs, 1968). Патогенез неконтролируемой, катастрофической гибели базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек до конца не ясен. Активно изучаются два пути развития массивного апоптоза кератиноцитов: внешний путь — Fas-индуцированный (с участием рецепторов) и внутренний — перфорин/гранзим-опосредованный (собственный, с участием митохондрий). Т-клеточный рецептор, взаимодействуя с инфекционными антигенами, ЛС (или их метаболитами) или триггерами, индуцирует на поверхности эффекторных клеток экспрессию гена FasL и, связываясь на клетках-мишенях с Fas-рецептором (наиболее изученный рецептор смерти), активирует ICE-протеазы (interleukin-1-betaconverting enzyme): сначала перфорин открывает в плазматической мембране высокопроницаемые каналы (поры) или они образуются при разрыве митохондриальной мембраны (повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий является ключевым событием данного пути апоптоза), а затем через них внутрь клеток (в цитозоль) проникают гранзимы (смесь сериновых протеаз), активирующие каспазы (внутриклеточные цистеиновые протеазы) — развивается апоптоз.

Недавно получены новые данные о запуске апоптоза с повреждения мембран клеточных митохондрий гранулизином — это токсический эффекторный межмембранный белок с ферментативной активностью, высвобождаемый Т-киллерами. Показано, что концентрация гранулизина в содержимом волдыря коррелирует с тяжестью заболевания, поэтому на сегодняшний день гранулизин считается самым важным медиатором апоптоза [1, 2, 7]. Другие исследования демонстрируют роль Fas-опосредованного пути программируемой клеточной гибели через Fas-рецептор, расположенный на поверхности клеток в виде кластеров тримеров, который связывается с растворимой формой специфического Fas-лиганда (из группы фактора некроза

опухоли, ФНО) и индуцирует каскадную активацию каспаз внутри клетки с образованием сигнального комплекса, что приводит к ее гибели.

Апоптоз может быть результатом комбинированного действия обоих сигнальных путей, которые функционально тесно связаны друг с другом. Следует заметить, что рецепторный путь клеточной гибели является более коротким, чем опосредованный митохондриями, однако последний наиболее распространен в мире позвоночных. Существуют и другие механизмы инициации апоптоза, связанные с различными процессами: нарушением адгезии клеток; высвобождением лизосомальных цистеиновых протеаз (катепсинов) или прокаспазы-12, локализованной в эндоплазматическом ретикулуме; атакой цитотоксических Т-лимфоцитов на инфицированные клетки и пр. Таким образом, медиаторами, играющими роль в развитии апоптоза кератиноцитов и участвующими в патогенезе ССД/ТЭН, являются: ФНО- α , лиганд Fas/Fas, перфорин/гранзим В и гранулизин. Различные иницирующие пути конвертируются в один общий путь — апоптоз. Итогом программируемой клеточной гибели является деградация клетки: разрушение клеточных структур (гидролиз ядерных белков ламинов, цитоскелета), фрагментация на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной, которые очень быстро фагоцитируются макрофагами, минуя развитие воспалительной реакции («дермальное безмолвие») [1, 2].

Массивный апоптоз обуславливает отслоение эпидермиса от дермы и развитие деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек. Однако процесс апоптоза может быть блокирован белками-ингибиторами, способными быстро прервать эксфолиацию эпидермиса. Этот факт представляет практический интерес, поскольку обосновывает целесообразность эффективного применения в терапии ССД ЛС, содержащих естественные блокирующие антитела (внутривенные иммуноглобулины, содержащие анти-Fas-антитела, анти-ФНО-антитела) [1, 2, 7].

ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ ССД

Среди *триггерных факторов* (индукторов) ССД в детском возрасте рассматривают в первую очередь инфекции: *вирусные* (вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирус, парвовирус В19, вирусы гриппа, вирус Коксаки, вирусы кори, эпидемического паротита, ветряной оспы, гепатита, ВИЧ), *бактериальные* респираторные (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycobacterium tuberculosis*) и кишечные (сальмонеллез, иерсиниоз), *грибковые* (*Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, дерматофиты). В алгоритм поиска индуктора заболевания необходимо обязательно включать поиск инфекционных факторов в крови (особенно из группы герпес-вирусов; антитела классов IgM, IgG, антигены), в жидкости из пузырьковых элементов и пр. Частота развития и тяжесть течения эпителиального некролиза высоки у реципиентов трансплантата («трансплантат против хозяина»), у взрослых пациентов риск повышается при наличии злокачественных (лимфомы, карциномы) и аутоиммунных (ревматологических) заболеваний.

ССД/ТЭН с *лекарственной ассоциацией* встречается чаще у взрослых пациентов, в среднем в 10% наблюдений (по некоторым данным, более 50% случаев ССД и до 95% случаев ТЭН). Из ЛС особое место занимают: антибактериальные (сульфаниламиды, аминопенициллины, хлорамфе-

никон, фторхинолоны, макролиды), нестероидные противовоспалительные (парацетамол, ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота), противосудорожные (фенobarбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), противопаразитарный препарат — аллопуринол. После приема внутрь «виновного» препарата обычно проходит 1–3 нед., однако важно понимать, что повторный прием медикамента может значительно сократить период сенсibilизации. Известно, что риск развития лекарственной гиперчувствительности особенно высок в первые 7 дней приема ЛС, причем наиболее опасны пролонгированные ЛС с длительным периодом элиминации. В группу высокого риска попадают больные с наследственным дефектом детоксикации лекарственных веществ, имеющие мутации генов ферментов, участвующих в метаболизме, — генотипом «медленных метаболизаторов». В результате ввиду низкой скорости лекарственной биотрансформации прием даже минимальной терапевтической дозы ЛС может стать причиной тяжелой интоксикации или аллергической реакции. Наиболее распространен полиморфизм аллельных вариантов гена микросомальной окислительной системы цитохрома P450, его изофермент CYP2D6 (локализован в области 22q13.1) участвует в метаболизме более 20% ЛС. Известно, что 10% европейцев имеют этот дефектный ген [1–3, 5, 8]. Изучается генетическая предрасположенность к заболеванию, опосредуемая аллелями генов HLA-системы. Однако доказано, что мутации генов, кодирующих синтез ферментов, принимающих участие в метаболизме ЛС, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому дефект фермента проявляется только у гомозигот, а одновременное участие многих ферментов в метаболизме ЛС может маскировать генетический дефект.

В настоящее время в практической аллергологии отечественные и зарубежные специалисты на основании анализа «случай-контроль» активно разрабатывают алгоритмы оценки причинности ЛС в развитии ССД или ТЭН, например, ALDEN (an algorithm for assessment of drug causality in SJS/TEN), который признан эталонным инструментом и может принести существенную пользу в расшифровке этиологии жизнеугрожающего заболевания [1–3, 5]. Заметим, что триггером ССД/ТЭН может стать профилактическое введение вакцины; в специальной литературе описана связь между развитием ССД и вакцинацией против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, дифтерии, столбняка, полиомиелита и даже гриппа. Таким образом, вакцинация у детей может стать фактором риска развития тяжелых аллергических реакций, причем на любой компонент вакцины (антиген микроорганизмов, антибиотик, консервант). Однако в 25–50% случаев причинный фактор установить не удается вовсе — эти случаи отнесены к идиопатическому синдрому [1, 2, 4].

Клиническая картина ССД и ТЭН

В типичных случаях манифестации ССД предшествует клиническая картина банального острого респираторного заболевания (ОРЗ) с признаками поражения верхних дыхательных путей: стойкая лихорадка, симптомы интоксикации, боли в горле, мышцах и суставах; продромальный период может длиться от 1 сут до 3 нед. Дальнейшие события развиваются внезапно и стремительно: на коже лица, предплечий, голеней, кистей и стоп, в межпальцевых промежутках появляются множественные полиморфные высыпания (эритематозные, папулезные, везикуло-бул-

лезные с серозным или геморрагическим содержимым) багрово-синюшного цвета с пепельным оттенком (геморрагические) или сливающиеся ярко-красные (эритематозные); высыпания появляются волнообразно, с интервалом в несколько дней. В зоне высыпаний отмечается зуд или жжение. Пузыри на поверхности пятен появляются в течение нескольких часов, покрывают их частично или полностью; на ладонно-подошвенной поверхности пузырьки напряженные, на гладкой коже — дряблые. Покрышки пузырей быстро и легко разрушаются ввиду отслоения эпидермиса (*положительный симптом Никольского*), вскрываясь, они образуют обширные (в результате слияния) ярко-красные болезненные эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрывок пузырей («эпидермальный воротник»), кожные лоскуты напоминают влажную папиросную бумагу. Площадь эксфолиации достигает максимума в течение 72 ч после манифестации. Площадь отслоения эпидермиса при обширных поражениях в разных анатомических областях у детей старше 15 лет определяют, используя «правило девяток», а у детей младше 15 лет — «правило ладони» (1%), и выражают в процентах от общей поверхности тела пациента [1, 2]. Начальные элементы на коже могут иметь неспецифический вид, но в течение 24–48 ч превращаются в плоскую атипичную мишеневидную форму — два цветовых кольца с нечеткими контурами (центробежное распространение пятна): центральный ярко-красный диск с пузырьком и более светлая зона периферии. Плоские атипичные мишеневидные элементы характерны для ССД, они отличаются от типичных, имеющих три четких кольца, определяющих диагноз экссудативной многоформной эритемы. Поражается преимущественно кожа лица, дистальных отделов конечностей и туловища, однако кожа волосистой части головы всегда интактна. Возможна стадия диффузной эритемы без высыпаний, симптом Никольского при этом отрицательный, поэтому крайне важно постоянно наблюдать за симптомом, контролируя начало эпидермально-дермального «расщепления». Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, особенно в области естественных выходных отверстий: полости рта, носа, глаз, красной каймы губ, половых органов, перианальной области: из появившихся пузырьков быстро образуются эрозии, часто с геморрагическим содержимым или покрытые грязно-серым налетом (при присоединении бактериальной инфекции). При развитии стоматита пациенты жалуются на боль и жжение, повышенную саливацию, чувствительность при глотании (отказываются от приема пищи), затруднение артикуляции; элементы сыпи и эрозии обнаруживаются в преддверии рта, на небе, внутренней поверхности щек, небных дужках, задней стенке глотки, гортани, наблюдается отечность языка. На красной кайме губ образуются толстые буро-коричневые геморрагические корки, при снятии налетов и корок слизистые легко кровоточат. При поражении глаз беспокоит светобоязнь, наблюдается блефароконъюнктивит (в т. ч. мембранозный), возникает риск развития язвы роговицы и увеита. При поражении слизистой уретры большие жалуются на болезненное мочеиспускание, развиваются баланит, уретрит, вульвовагинит. В процесс может вовлекаться слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта, описаны поражения кишечника (эрозивный колит). Возможна вовлеченность в патологический процесс внутренних органов. При благоприятном течении регене-

раторный процесс на коже требует от 2 до 3 нед., повторных высыпаний в зоне ранее пораженных участков кожи обычно не наблюдается, эпителизация на слизистых оболочках происходит медленнее.

В исходе тяжелого заболевания с осложнениями больного могут развиваться: хронические воспаления и рубцовые деформации, причем наиболее распространены (44%) кожные (хроническая экзема, гипо- или гиперпигментация, потеря или дистрофия ногтей, гипогидроз, формирование рубцов, алопеция) и офтальмические (синдром «сухого глаза», хронический конъюнктивит, трихиаз, эрозия роговицы, симблефарон — сращение конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока) изменения; хронические эрозии полости рта, ксеростомия; в урогенитальном тракте — синехии, рубцовые стриктуры и стеноз влагалища, хронические эрозии половых органов; в желудочно-кишечном тракте — стенозы и стриктуры пищевода, периаанальные абсцессы и рубцы [1, 2, 4, 6].

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время основополагающими в верификации диагноза ССД являются клинические критерии. Диагноз очевиден при наличии типичных по внешнему виду высыпаний, при быстром прогрессировании кольцевидных элементов в буллы с положительным симптомом Никольского и одновременном вовлечении в патологический процесс слизистых оболочек не менее двух органов. Высокоспецифических лабораторных показателей наукой не найдено, однако, поскольку гранулизин продуцируется естественными киллерами и цитотоксическими CD8+ Т-клетками уже на ранней стадии ССД/ТЭН, то его определение помогает при экспресс-диагностике.

Дифференциально-диагностическими критериями ССД в синдроме ССД/ТЭН являются: характер элементов сыпи (распространенные багрово-синюшные, красные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы) и площадь отслоения эпидермиса менее чем на 10% поверхности тела. Площадь поражения возможно оценить приблизительно через 72 ч при стабилизации процесса на фоне стартовой терапии и прекращении новых высыпаний; столько же времени отводится и на верификацию основного диагноза [1, 2]. Методом дополнительной и дифференциальной диагностики ССД/ТЭН (с аутоиммунными буллезными дерматозами, острым генерализованным пустулезом, стафилококковым синдромом обожженной кожи) может служить гистологическое исследование кожи (биопсия). При ССД/ТЭН наблюдаются: тотальный некроз кератиноцитов базального слоя эпидермиса; образование щели над базальной мембраной; отслойка эпидермиса с образованием субэпидермальных булл; вакуолярная дегенерация в глубоких слоях эпидермиса; незначительная воспалительная (лимфоцитарная) инфильтрация в зоне перехода эпидермиса в дерму; в клеточном инфильтрате обнаруживаются макрофаги и дендроциты. В период реконвалесценции реэпителизация происходит за счет миграции кератиноцитов из здоровых участков кожи в пораженные. При иммуноморфологическом (иммунофлуоресцентном) исследовании биоптата (криостатные срезы) редко и непостоянно обнаруживается отложение иммунных комплексов в коже и в мелких сосудах сосочкового слоя дермы (периваскулярно), поскольку в генезе ССД превалирует гиперчувствительность замедленного (неиммунокомплексного) типа [1, 2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления дебюта ССД/ТЭН, схожие с ОРЗ и инфекционными «сыпными» болезнями, а также сниженная настороженность педиатров ввиду редкости заболевания являются причиной поздней диагностики и некорректной тактики ведения пациента. По международным стандартам квалифицированную медицинскую помощь пациентам с ССД предпочтительнее оказывать в палате интенсивной терапии или госпитализировать больных в ожоговые центры. Тяжесть ССД/ТЭН предлагается оценивать в течение первых 24 ч наблюдения по шкале прогноза летального исхода — SCORTEN (сумма баллов оценки по 7 независимым факторам риска): возраст >40 лет, отслойка кожи >10%, частота сердечных сокращений >120 ударов в минуту, наличие гематологических и онкологических заболеваний, уровень мочевины в крови >10 ммоль/л, уровень глюкозы в крови >14 ммоль/л, уровень бикарбоната в крови <20 ммоль/л. Каждый фактор соответствует одному баллу, высокая сумма баллов коррелирует с высокой летальностью (1 балл — 3,2%, 5 баллов — 90%). Показано, что раннее выявление и немедленная отмена значимого причинного фактора (в частности, ЛС) напрямую связаны с благоприятным прогнозом заболевания (уровень убедительности рекомендаций D) [1, 2].

ЛЕЧЕНИЕ ССД И ТЭН

Международных стандартов по ведению пациентов с ССД/ТЭН, основанных на доказательной медицине, к настоящему моменту нет, универсальный алгоритм терапии данной жизнеугрожающей патологии не разработан. Единые согласительные национальные документы в РФ также не разработаны и существуют в виде профессиональных руководств: «Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией» (Союз педиатров России, 2015), «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом» (Российское общество дерматологов и косметологов, 2015), «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии» (Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2014) [4–6].

Следует заметить, что профессиональные взгляды на ряд принципиальных позиций по ведению пациентов с ССД не всегда совпадают. Ведущее место в протоколах ведения пациентов с ССД и ТЭН занимают *системные глюкокортикостероиды* (ГКС), способные подавить клеточно-опосредованную иммунную реакцию на ранних стадиях болезни (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+) и уменьшить вероятность развития аутоиммунных осложнений. В начальном периоде высокоэффективна пульс-терапия. Однако в случаях предшествующего триггерного воздействия вирусной (герпетической) инфекции ГКС или не применяются вовсе, или применяются невысокие суточные дозы короткими курсами [1, 2, 4, 6]. Накоплен опыт успешного лечения *внутривенными иммуноглобулинами* (ВВИГ), содержащими IgG-, IgA-, IgM-антитела, анти-Fas-антитела, цитокины, растворимые рецепторы CD4 и CD8, белки HLA. ВВИГ способны прервать патологический процесс и стабилизировать состояние больного с ССД, предотвратить отслойку эпидермиса, снизить возможность септи-

ческих осложнений и увеличить выживаемость пациентов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+). В среднем через 48 ч после введения ВВИГ высыпания свежих элементов прекращаются [1, 2]. Сравнительными исследованиями у детей с ССД доказана эффективность использования высоких доз ВВИГ в первые 3 дня болезни. Вопрос о целесообразности применения иммуноглобулинов как препаратов первой линии в составе комплексной терапии с ГКС или монотерапии остается дискуссионным [1, 2, 4]. Противоречивы и результаты недавнего метаанализа эффективности используемых комбинированных с другими ЛС схем лечения.

В соответствии с тяжестью заболевания в комплексной терапии жизнеугрожающего синдрома применяются: *антибиотики* (с первых суток лечения) ввиду неизбежного наложения бактериальной инфекции (требуется микробиологический мониторинг очагов на коже и слизистых оболочках); *противовирусные средства* (при подозрении на герпетическую инфекцию — ацикловир, ЦМВ — ганцикловир, причем лечение следует начинать рано, до получения результатов вирусологического исследования); *инфузионная терапия* (с целью дезинтоксикации и контроля водно-электролитного баланса) с обеспечением постоянного доступа к периферической вене вне зоны поражения (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2++); *антикоагулянты* (т. к. высок риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоэмболии, в частности тромбоэмболии легочной артерии). Имеется клинический опыт лечения *цитостатиками* (циклофосфамид), *иммунодепрессантами* (циклоsporин), эффективного применения *плазмафереза и гемосорбции* (с целью элиминации биологически активных веществ).

Пациенты нуждаются в *адекватном обезболивании*. В связи со стремительным развитием современных биотехнологий в медицине разрабатывается принципиально новая перспективная стратегия ведения пациентов с ССД/ТЭН с использованием *моноклональных антител* к Fas-рецепторам (анти-Fas), к цитокинам (анти-TNF) — публикуются первые положительные результаты лечения инфликсимабом, ритуксимабом, этанерцептом; апробируется применение *рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов* (G-KSF) [1, 2].

Кроме прочего, в лечении пациентов с ССД крайне важны асептическое окружение, тщательный уход и рациональная наружная терапия: стерильное вскрытие упругих пузырей с оставлением крышки на месте, очищение кожи, удаление некротизированного эпидермиса (поверхностный некроз не препятствует реэпителизации, напротив, воспалительные цитокины ускоряют пролиферацию). В уходе за кожей предпочтителен открытый способ ведения, используются щадящие (неадгезивные) раневые повязки, биологические повязки (культивируемые на нейлоновой сетке фибробласты новорожденных) и специальные матрацы. С целью предупреждения контрактур проводится ранняя (осторожная) лечебная гимнастика. Следует заметить, что лечение детей с ССД требует обязательного междисциплинарного взаимодействия врачей — педиатров, дерматологов, офтальмологов и хирургов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим клиническое наблюдение случая ССД, развившегося у подростка 14 лет на фоне приема ЛС.

Мальчик, проживающий в Москве, доставлен машиной скорой медицинской помощи в ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», госпитализирован в боксированное отделение с *диагнозом*: ОРВИ, афтозный стоматит, острый вирусно-бактериальный конъюнктивит, баланопостит. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных самостоятельных родов, вес и рост при рождении — 3100 г и 52 см. Раннее развитие соответствовало возрасту, привит по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Болеет редко, в 5 лет перенес ветряную оспу. Мальчик заболел остро 7 дней назад: поднялась температура (38,5 °С), беспокоила боль в горле. Получал симптоматическую терапию: жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), полоскание рта антисептиками. На 3-й день на фоне температуры появились пузырьковые высыпания на губах и во рту, очаговые наложения на миндалинах, отек век с гнойным отделяемым. Ребенок осмотрен участковым врачом, *диагноз*: ОРВИ, афтозный стоматит, острый вирусно-бактериальный конъюнктивит. Назначены амоксициллин + клавулановая кислота (*per os*) и ацикловир (в возрастных дозировках), продолжена симптоматическая терапия. Однако лихорадка сохранялась (38,5–39 °С), ребенок нуждался в регулярном приеме антипиретиков, появилась выраженная слабость, отсутствовал аппетит, беспокоила боль в горле, усилились воспалительные изменения со стороны слизистых глаз, ротовой полости, появились покраснение и припухлость в области головки полового члена, пузырьковые высыпания в области крайней плоти — все это явилось показанием для госпитализации в стационар.

Осмотр при поступлении в отделение (7-й день болезни): состояние тяжелое, в сознании. Температура 39,2 °С, стойкая, с минимальным ответом на прием жаропонижающих препаратов. Аппетит резко снижен. Выраженная слабость, АД 90/60 мм рт. ст. Отек век, гиперемия конъюнктив с гнойным отделяемым. На губах геморрагические корочки. На слизистой ротовой полости множественные болезненные эрозии; миндалины отечны (II–III степень) с белыми наложениями. На коже туловища рассеянные элементы сыпи в виде ограниченных пятен, на ладонной поверхности левой руки свежие единичные мелкие пузырьки. Катаральных явлений нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Половые органы гиперемированы, отечны, на крайней плоти единичные эрозии. Мочеиспускание безболезненное. *Предварительный диагноз*: острая респираторная вирусно-бактериальная инфекция, афтозный гингивостоматит (герпетической этиологии?), острый конъюнктивит, острый баланопостит. Назначена комплексная терапия: замена антибиотика (на цефалоспорины 3-го поколения) с продолжением противовирусной терапии (ацикловир, интерферон альфа-2b), обработка антисептиками слизистых оболочек глаз, ротовой полости и наружных половых органов. В течение 48 ч на коже головы, туловища, конечностей появились отечные, четко отграниченные, округлые папулы розово-красного цвета с цианотичным наружным контуром по типу атипичных «мишеней», в центре которых в динамике формировались пузырьки диаметром от 0,3 до 1,5 см с мутноватой содержимым. В полости рта сплошные фибриновые пленки. На губах кровотокающие сливные элементы. Появилась припухлость правой щеки. С подозрением на перитонит ребенок проконсультирован челюстно-лицевым хирургом: изменения расценены как реактивные на фоне афтозного стоматита. Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л,

эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $268 \times 10^9/л$, лейкоциты $12,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2, сегментоядерные 71, эозинофилы 0, лимфоциты 20, моноциты 7, СОЭ 4 мм/ч. К 4-му дню пребывания в стационаре (11-й день болезни) сохранялись высокая температура, выраженная слабость, при перемене положения тела возникало головокружение, при вставании — ортостатический коллапс, усилилась интоксикация. Волнообразно продолжались высыпания новых папулезно-везикулезных элементов на ладонях и стопах, туловище, ягодицах и голенях, появился положительный симптом Никольского. Старые элементы увеличивались и сливались до размера 1,5–3,0 см в диаметре, образуя буллы с мутноватым содержимым, другие подсыхали с образованием корочек. Беспокоили жжение, выраженный кожный зуд. Конъюнктивит волнообразно усиливался. Консультация окулиста: вирусный конъюнктивит с присоединением вторичной инфекции. Клинический анализ крови: гемоглобин 127 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $319 \times 10^9/л$, лейкоциты $11,6 \times 10^9/л$, палочкоядерные 3, сегментоядерные 72, эозинофилы 0, лимфоциты 13, моноциты 12, СОЭ 34 мм/ч. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 34,4 мг/л. Анализ мочи общий: без патологических изменений.

Наличие основных диагностических симптомов: характерные элементы сыпи (распространенные багрово-синюшные пятна и плоские атипичные мишеневидные элементы) с формированием булл и положительным симптомом Никольского, отслоение эпидермиса на площади менее 10% поверхности тела, типичное поражение слизистых оболочек (полости рта, глаз, мочеполовой системы) позволило установить *клинический диагноз (14-й день болезни)*: синдром Стивенса — Джонсона («малая форма» ТЭН).

Назначена комбинированная антибактериальная терапия: цефотаксим и амикацин, пульс-терапия преднизолоном (1–2 мг/кг массы тела), определены показания, доза и схема внутривенного введения иммуноглобулина (1 г/кг массы тела, ежедневно в течение 3 дней), с целью снижения интоксикации начата инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы). Проведен активный поиск инфекционных триггеров: антитела класса IgM и IgG к вирусам ВЭБ, ЦМВ с помощью иммуноферментного анализа не обнаружены; вирусы герпеса 1, 2, 6 типа из крови и жидкости из пузырьков методом ПЦР не выделены. Результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В, С, реакция Вассермана — отрицательные. С целью исключения септических очагов проведены инструментальные обследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки), изменений не обнаружено. Однако высыпания на коже и слизистых с грязно-фибринозным налетом на фоне выраженных симптомов интоксикации потребовали повторной замены антибиотика, назначен меропенем внутривенно, увеличена доза преднизолона до 3–4 мг/кг массы тела, продолжена противовирусная и местная терапия. Положительная динамика отмечена уже через 36 ч: уменьшились симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела, прекратилось высыпание новых элементов, эрозивные поверхности на коже и слизистых очистились и появились признаки реэпителизации. Дозы ГКС понизили с последующей отменой. На 4-й день с момента проведения иммунокорректирующей терапии были отменены антибиотики. Ребенок выписан домой на 21-й день стационарного лечения (28-й день болезни) в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить местное лечение. В контрольных анализах крови и мочи патологии не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует типичный для детей дебют ССД с симптомов ОРЗ верхних дыхательных путей. Вероятно, в данной ситуации роль триггера, запустившего каскад иммунопатологических реакций, сыграло ЛС, поскольку выявить значимый причинный фактор среди инфекционных агентов (в т. ч. герпес-вирусов) не удалось. Следует обратить внимание на прием пациентом одновременно нескольких ЛС (антибиотик, жаропонижающее, противовирусное) в преддверии развития ССД. Полипрагмазия затрудняет определение индуктора заболевания и осложняет дальнейшие рекомендации по его элиминации. Кроме того, в дебюте заболевания у ребенка наблюдалась длительная лихорадка (более 7 дней), по поводу чего он систематически принимал нестероидные противовоспалительные препараты, вполне вероятно, это способствовало нарушению метаболизма, кумуляции ЛС, превышению допустимой терапевтической суточной и курсовой дозы, что могло вызвать токсическо-аллергическое поражение. Необходимо отметить, что клинический диагноз верифицирован на 14-й день болезни (7-й день пребывания в стационаре), поздняя диагностика повлияла на тяжесть течения ССД (у ребенка пубертатного периода!) и потребовала удвоения стартовой дозы ГКС и расширения объема активной терапии за счет ВВИГ. Использование в комплексной терапии комбинации ГКС с ВВИГ представляет практический интерес ввиду быстрого достижения положительного клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ССД — тяжелая системная токсико-аллергическая реакция, развивающаяся на фоне лечения и/или течения заболеваний различной этиологии. Синдром редко встречается в практике педиатра. Клиническая картина дебюта ССД нередко маскируется проявлениями банального острого вирусного заболевания, особенно герпетической группы, что требует от врача знаний, должного внимания к пациентам и взвешенной осторожности в назначении лекарственной терапии. Однако предугадать возникновение ССД/ТЭН как реакцию на терапевтическую дозу ЛС практически невозможно. В представленном клиническом случае триггерными факторами ССД явились широко используемые ЛС с различной химической структурой, которые вызвали однотипный иммунопатологический ответ с развитием токсико-аллергического поражения органов и тканей организма. Тяжесть и темпы прогрессирования синдрома в определенной степени зависят от скорости отмены и элиминации ЛС, что наглядно подтверждается историей болезни нашего пациента: повлиять на сценарий заболевания удалось лишь после верификации диагноза.

Наш педиатрический опыт подтверждает патогенетическую эффективность и целесообразность стартовой терапии ССД с применения ГКС. Однако надо иметь в виду иммунодепрессивное действие высоких доз ГКС (угнетение клеточного иммунитета, фагоцитоза и переваривающей функции макрофагов), подавляющее антибактериальную защиту. Активация микробной колонизации слизистых может быть спровоцирована терапией ГКС, однако антибактериальная терапия (с применением препаратов широкого спектра действия с учетом госпитальной микрофлоры) предотвратила развитие септического состояния. Интересен опыт комбинированной терапии — ГКС и ВВИГ,

обеспечивающей надежный положительный клинический эффект и выздоровление, особенно показанной при поздней верификации диагноза. Следует заметить, что в случаях экстремально тяжелого течения ССД нельзя исключать возможность развития у пациентов вторичного иммунодефицитного состояния, в этой связи ВВИГ являются единственной возможностью восстановления иммунного баланса и модулирования иммунного ответа.

Поиск триггеров ССД в педиатрической практике целесообразно провести среди возбудителей инфекционных болезней. Рационально использовать все методы серологической и ПЦР-диагностики в остром периоде болезни, продолжить поиск в динамике в периоде реконвалесценции (через 1–3 мес.) и далее в анамнезе (до 2–3 лет) с целью предупреждения фатальных для больного рецидивов заболевания. Невысокие титры антиинфекционных антител класса IgG (например, к ВЭБ) в разгар болезни или позднее (сомнительные) титры могут служить положительными (подтверждающими) маркерами, а продолжение их медленного снижения при выздоровлении является доказательством значимости данного инфекционного агента в развитии заболевания.

Аллергологическое обследование относительно основных компонентов ЛС, вызвавшего ССД, рекомендуется провести через месяц после выздоровления, причем рациональнее воспользоваться методами *in vitro*, современными тест-системами молекулярной диагностики. Необходимо помнить, что в случаях развития острых лекарственных реакций по типу анафилаксии тестирование *in vivo* категорически противопоказано.

Профилактика эпидермолитических лекарственных реакций базируется на тщательном сборе фармакологического анамнеза, избегании полипрагмазии, использовании ЛС в строгом соответствии с инструкцией (показания, противопоказания с учетом возраста, расчет дозы на основе массы тела, рекомендуемый способ введения). На титульном листе амбулаторной индивидуальной карты развития ребенка и/или стационарной карты больного, на всех справках, направлениях на обследования и т. д. необходимо зафиксировать информацию о ССД и далее указать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию (дату реакции, клинические проявления). Пациенту выдаются паспорт больного аллергическим заболеванием и опознавательный браслет с указанием препаратов, вызвавших ССД. В РФ лекарственный скрининг не проводится. Вызвавшие истинную аллергическую реакцию ЛС (выпускаемые под разными торговыми названиями, содержащиеся в составе комбинированных препаратов, имеющие сходные антигенные детерминанты) не назначаются.

Разработка единых согласительных документов, объединяющих профессиональные стандарты всех специальностей, занимающихся лечением и реабилитацией пациентов с ССД (аллергологов, дерматологов), унифицирует тактические алгоритмы и обеспечит преемственность и последовательность лечебной практики, так важной для тяжелого пациента.

Литература

1. Дюбкова Т.П., Жерносок В.Ф. Синдром Стивенса — Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Монография. Минск: РИВШ; 2013.
2. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. РМЖ. 2013;22:1073–1108.
3. Лекарственная аллергия. Под ред. акад. Р.М. Хаитова. Методические рекомендации для врачей. М.: Фармарус принт медиа, 2012.

4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М.: RAAKI, 2014 (in Russ.).
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией. Союз педиатров России. М., 2015.
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):243–257.
8. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:1503709. DOI: 10.1155/2017/1503709.

References

1. Dyubkova T.P., Zhernosok V.F. Stevens — Johnson syndrome is a toxic epidermal necrolysis in children. Monograph. Minsk: RIVS; 2013 (in Russ.).
2. Grigoriev D.V. Erythema multiforme exudative, Stevens — Johnson syndrome and Lyell syndrome are a modern interpretation of the problem. *RMJ.* 2013;22:1073–1108 (in Russ.).
3. Drug allergies. Ed. Acad. R.M. Khaitov. Methodical recommendations for doctors. M.: Farmarus print media, 2012 (in Russ.).
4. Federal clinical guidelines for the management of patients with Stevens — Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. M., 2015 (in Russ.).
5. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of drug allergy. M.: RAAKI, 2014. (in Russ.).
6. Federal clinical guidelines for assisting children with erythema multiforme exudative and toxicoderma. Union of Pediatricians of Russia. M., 2015 (in Russ.).
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):243–257.
8. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:1503709. DOI: 10.1155/2017/1503709.

Сведения об авторах:

¹Барденикова Светлана Ивановна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии;

²Пеньтковская Ольга Сергеевна — педиатр, физиотерапевт, заведующая отделением физиотерапии и ЛФК;

³Исаева Елена Константиновна — педиатр, инфекционист, заведующая боксированным отделением.

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ». 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.

Контактная информация: Барденикова Светлана Ивановна, e-mail: s_bard@bk.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.10.2018.

About the authors:

¹ Svetlana I. Bardnikova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Paediatrics;

² Olga S. Pentkovskaya — MD, Head of the Department of Physiotherapy and therapeutic physical training;

³ Elena K. Isaeva — MD, Head of the Box Department.

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. 20, build.1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir. 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

Contact information: Svetlana I. Bardnikova, e-mail: s_bard@bk.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 11.10.2018.