

Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек

**СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА –
ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ
НЕКРОЛИЗ У ДЕТЕЙ**

Минск
РИВШ
2013

УДК 616.591-002.4-099-053.2

ББК 55.83: 57.33

Д 95

Рекомендовано
кафедрой поликлинической педиатрии
ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»
(протокол № 8. от 28 августа 2013 г.)

Рецензенты:

профессор 2-й кафедры детских болезней
Белорусского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор *В. А. Кувшинников*;
заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии
Белорусской медицинской академии последипломного образования,
кандидат медицинских наук, доцент *Л. Л. Миронов*

Дюбкова, Т. П.

Д 95 Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный
некролиз у детей / Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек. – Минск : РИВШ,
2013. – 205 с.: ил.

ISBN 978-985-500-608-5.

В монографии представлены современная терминология и классификация ССД – ТЭН. Изложены новейшие данные о патогенезе. Описаны клинические проявления болезни и дифференциальная диагностика. Подробно освещены вопросы системного и местного лечения.

Предназначено для врачей-педиатров, детских инфекционистов, врачей отделений интенсивной терапии и реанимации, клинических фармакологов, студентов медицинских университетов, слушателей курсов повышения квалификации учреждений последипломного образования.

УДК 616.591-002.4-099-053.2

ББК 55.83: 57.33

ISBN 978-985-500-608-5.

©Дюбкова Т. П., Жерносек В. Ф. 2013

© Оформление. ГУО «Республиканский
институт высшей школы», 2013

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ* – аланинаминотрансфераза (фермент)
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза (фермент)
ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПГ – вирус простого герпеса
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ГОМК – гамма-оксимасляная кислота
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-1 – интерлейкин-1
МНН – международное непатентованное наименование (лекарственного средства)
МЭЭ – многоформная экссудативная эритема
нед – неделя (в количественном выражении)
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОРИ – острая респираторная инфекция
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ССД – синдром Стивенса-Джонсона
ССД – ТЭН – синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпи-дермальный некролиз
сут – суток (в количественном выражении)
ТЭН – токсический эпидермальный некролиз
УДФ-глюкуронилтрансфераза – уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (фермент)
ЦМВ – цитомегаловирус
ч – часов (в количественном выражении)
АРО-1 – синоним Fas-антигена
СУР – цитохром Р-450
HLA – (англ. *Human Leucocyte Antigens*) – система человеческих лейкоцитарных антигенов.
Ig – иммуноглобулин
НАТ2 – N-ацетилтрансфераза 2 (изофермент)

РАСШИФРОВКА ТЕРМИНОВ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ТЕКСТЕ

Аллель – одно из возможных структурных состояний гена, возникшее в результате мутации; аллельные гены располагаются в одинаковых локусах гомологичных хромосом и определяют альтернативные (взаимоисключающие) признаки.

Апоптоз – биологическая программируемая гибель клеток под влиянием факторов и сигналов, не вызывающих пролиферацию. Основой апоптоза является фрагментация ДНК нуклеазами с образованием апоптозных телец, содержащих хроматин и окруженных оболочкой.

Домены – структурно и функционально автономные участки белковой молекулы, например, иммуноглобулина.

Киллеры естественные – популяция лимфоцитов, содержащих белок перфорин и сериновые эстеразы-гранзимы. Осуществляют цитоллиз клеток-мишеней без предварительной сенсibilизации.

Лиганд – молекула, взаимодействующая со специфическим комплементарным ей рецептором.

Некролиз – распад некротизированных тканей.

Перспирация – потоотделение.

CD95-молекула – мембранный гликопротеин (*Fas*-антиген), относящийся к семейству рецепторов *ФНО*.

T-киллеры – T-лимфоциты, несущие специфический T-клеточный рецептор к антигену. При усилении их взаимодействия на поверхности клетки-мишени адгезивной молекулой *CD8* (возможно, и *CD4*) происходит впрыскивание перфорина и лизис клетки.

T-хелперы1 – субпопуляция T-лимфоцитов, ответственных за стимуляцию T-клеточного иммунного ответа.

Fas-антиген (*CD95*, *APO-1*) – белок мембраны иммунокомпетентных клеток, выполняющий функцию рецептора для сигналов апоптоза.

ФНО-α (фактор некроза опухоли-альфа) – цитокин, продуцируемый активированными моноцитами и макрофагами.

Экспрессия генов – проявление активности генов.

Эксфолиация – отслоение (*эпидермиса*).

Истину нельзя передать,
ее можно только пережить.
Герман Гессе

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (последний известен в медицинской литературе как синдром Лайелла) – тяжелое заболевание, представляющее опасность для жизни пациентов любого возраста. Актуальность проблемы в педиатрии обусловлена не только высоким риском летального исхода и тяжестью осложнений, но и отсутствием единого подхода к лечению ССД – ТЭН. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности и эффективности при ССД – ТЭН системных глюкокортикостероидов, считавшихся до 90-х годов XX в. «стандартом» терапии.

Механизм развития ССД – ТЭН окончательно не выяснен. Согласно последним научным данным, в основе заболевания лежит сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов. Молекулярной основой апоптоза является деградация ДНК-хроматина, распадающегося на фрагменты. Массивный апоптоз кератиноцитов обуславливает отслоение эпидермиса от дермы и развитие деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек. Индукторами апоптоза могут быть лекарственные средства, патогенные микроорганизмы, прежде всего вирусы, и другие факторы. Доказана роль полиморфизма генов, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на лекарственные средства, упредставителей некоторых этнических популяций. Связывание лиганда апоптоза с мембранной молекулой – антигеном *ARO-1/Fas (CD95)*, локализирующимся на поверхности кератиноцитов, индуцирует сигнал, запускающий процесс апоптоза. В результате происходит активация ферментов, вызывающих фрагментацию ДНК и разрушение клетки. Процесс апоптоза может быть блокирован рядом белков-ингибиторов, что обосновывает целесообразность применения при ССД – ТЭН лекарственных средств,

содержащих естественные анти-*Fas*-антитела. Речь идет, прежде всего, о внутривенных иммуноглобулинах, способных быстро прервать патологический процесс и предотвратить дальнейшую эксфолиацию эпидермиса. Перспективным направлением фармакотерапии ССД – ТЭН является использование моноклональных антител к *Fas*-рецепторам (анти-*Fas*) и моноклональных антител против цитокинов (анти-*ФНО*).

Результаты научных исследований последних лет и обобщение мирового опыта лечения пациентов с ССД – ТЭН послужили основой для выработки принципиально новой стратегии и тактики терапии. В монографии изложены современные подходы к лечению детей с ССД – ТЭН, основанные на данных литературы и собственном клиническом опыте. Авторами проанализировано более двухсот зарубежных публикаций, посвященных данной патологии, и опубликован ряд статей в ведущих научно-практических медицинских журналах страны и СНГ.

В течение последних 10 лет мы наблюдали 7 случаев ССД – ТЭН у детей в возрасте от 10 месяцев до 15 лет, находившихся на лечении в Минской областной детской клинической больнице, городской детской инфекционной клинической больнице и Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Благодаря внедрению в педиатрическую практику новых технологий лечения этого угрожающего жизни заболевания, в том числе использованию внутривенных иммуноглобулинов, удалось избежать летальных исходов ССД – ТЭН у детей. Сохраняющийся интерес медицинской общественности к обсуждаемой проблеме, ее актуальность и, самое главное, – успешные результаты лечения пациентов с ССД – ТЭН с учетом представленных новейших данных послужили побудительной причиной для продолжения работы и выхода в свет настоящей монографии.

Авторы старались избегать крайних суждений об эффективности тех или иных лекарственных средств, применяемых для лечения ССД – ТЭН, пытаясь найти «золотую» середину и отчетливо осознавая необходимость дальнейших многоцентровых контро-

лируемых исследований для решения некоторых спорных вопросов. Рекомендации, изложенные в монографии, отражают общую стратегию терапии ССД – ТЭН. Отсутствие как международно-го, так и национального согласительного документа по лечению ССД – ТЭН у детей, тяжесть и быстрота прогрессирования патологического процесса с высоким риском летального исхода при обширном поражении кожи требуют неотложных действий медицинского персонала и строго индивидуального подхода к пациенту при выборе стартовой терапии. Решение врача, принимающего на себя ответственность за назначение лекарственных средств пациенту с ССД – ТЭН, должно быть тщательно продуманным. Настоящее издание призвано оказать коллегам помощь в принятии этого решения.

Авторы проявили особую тщательность при изложении доз лекарственных средств, рекомендуемых для лечения ССД – ТЭН. Со временем эти данные могут изменяться, поэтому лечащий врач всегда должен контролировать дозу в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя.

Т. П. Дюбкова, кандидат медицинских наук, доцент,
В. Ф. Жерносек, доктор медицинских наук, профессор,
главный детский аллерголог Министерства здравоохранения
Республики Беларусь.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз – острое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся более или менее распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском развития сепсиса.

В течение многих лет синдром Стивенса-Джонсона рассматривался как крайне тяжелый вариант многоформной эксудативной эритемы, которая известна уже более 140 лет. Первые сообщения о многоформной эритеме в научной литературе были представлены Ф. Небра в 1866 г. [1]. Синдром Стивенса-Джонсона описан спустя более чем полвека [2]. Клинические проявления токсического эпидермального некролиза, получившего впоследствии название синдрома Лайелла, впервые изложены в работе А. Lyell в 1956 г. [3]. Длительное время токсический эпидермальный некролиз считали самостоятельной нозологической формой патологии и рассматривали его как тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. К концу прошлого столетия представления о причинах и механизме развития заболевания значительно расширились.

Обобщив международный опыт, группа экспертов-дерматологов из Канады, Франции, Германии, Италии и США предложила в 1993 г. согласованное определение и классификацию многоформной эксудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза [4]. Первоначально за основу были взяты 4 дифференциально-диагностические критерия (размер площади отслоения эпидермиса, характер мишеневидных элементов сыпи на коже, наличие эрозий слизистых оболочек и данные биопсии кожи). Проспективное контролируемое исследование и анализ более чем 200 фотографий буллезной фор-

мы МЭЭ, ССД и ТЭН подтвердили диагностическую ценность только первых двух критериев. Специалисты пришли к консенсусу в вопросе о том, что буллезная форма многоформной экссудативной эритемы и синдром Стивенса-Джонсона являются самостоятельными заболеваниями, различающимися характером мишеневидных элементов сыпи (по внешнему виду напоминают мишень для стрельбы). ССД был впервые выделен из спектра многоформной экссудативной эритемы и объединен с ТЭН на основе схожести клинических проявлений, прежде всего плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи и багрово-синюшных пятен, а также причинных факторов и патогенеза. Благодаря тщательному анализу клинических случаев было установлено, что многоформная экссудативная эритема не трансформируется в синдром Стивенса-Джонсона и высыпания разрешаются обычно в течение 1–4 нед.

В настоящее время синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией и лекарственными средствами, реже – злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Оба клинических варианта болезни представляют угрозу для жизни пациента любого возраста. Согласно современной номенклатуре терминов, вышеназванные синдромы объединяются в общую нозологию, описанную в современной медицинской литературе под названием синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз.

Основополагающими критериями диагностики ССД – ТЭН являются размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах) плюс наличие пятен (за исключением ТЭН без пятен) или плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи [4]. По предложенной авторами консенсуса клинической классификации, общепринятой в настоящее время в зарубежной литературе, выделяют три формы (клинические варианты) болезни:

• **Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма ТЭН»)**. Площадь отслоения эпидермиса менее 10 % поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные или эритематозные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи.

• **Промежуточная, или переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN)**. Площадь отслоения эпидермиса 10–30 % поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы.

• **Токсический эпидермальный некролиз**. Выделяют ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен. При ТЭН с пятнами площадь отслоения эпидермиса более 30 % поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи. При ТЭН без пятен площадь отслоения эпидермиса более 10 % поверхности тела (эпидермис отслаивается крупными пластами) *плюс* отсутствие на коже пятен и мишеневидных элементов.

Для сравнения ниже представлено краткое описание типичного и атипичных мишеневидных элементов сыпи. Дана также характеристика первичных морфологических элементов сыпи при ССД – ТЭН.

Типичный мишеневидный элемент имеет диаметр менее 3 см, резко очерченные края, правильную округлую (кольцевидную) форму и, как минимум, три концентрические зоны различного цвета. Центральный диск представлен ярко-красным или багровым пятном с синюшным оттенком, на котором располагается пузырь или корка. Последующая за ним промежуточная зона имеет бледно-розовый цвет, отечная и возвышается над поверхностью кожи (иногда ее называют отечным валиком). Из-за наличия отечного валика центральная часть мишеневидного элемента как будто западает. И, наконец, наружная зона имеет вид ярко-красного кольца с четкими контурами [4, 5]. Типичные мишеневидные элементы сыпи встречаются только при многоформной эксудативной эритеме и отсутствуют при ССД – ТЭН. Эти высыпания имеют, как правило, локализованный характер и причинную связь с герпетической инфекцией.

Возвышающийся атипичный мишеневидный элемент представляет собой отечное, осязаемое при пальпации патологическое образование округлой формы, по внешнему виду напоминающее папулу. Имеет только две зоны цвета и/или нечеткие контуры. Центральная зона ярко-красная, периферическая – более светлая. Возвышающиеся атипичные мишеневидные элементы встречаются только при многоформной экссудативной эритеме и отсутствуют при ССД – ТЭН.

Плоский атипичный мишеневидный элемент представляет собой неосязаемое при пальпации патологическое образование округлой формы, образующееся вследствие центробежного распространения пятна. Имеет только две зоны цвета и/или нечеткие контуры. Центральная зона ярко-красная, в ней часто располагается пузырь или пузырек, периферическая зона более светлая. Плоские атипичные мишеневидные элементы встречаются только при ССД – ТЭН (за исключением ТЭН без пятен) и отсутствуют при многоформной экссудативной эритеме.

Пятно (макула) представляет собой неосязаемое при пальпации патологическое образование неправильной формы и величины. Пятна встречаются только при ССД – ТЭН (за исключением ТЭН без пятен) и отсутствуют при многоформной экссудативной эритеме. Для ССД – ТЭН характерны багрово-синюшные пятна, иногда с пепельным оттенком (геморрагические пятна, или пурпура) или ярко-красные (эритематозные) пятна, часто сливающиеся между собой. Пузыри располагаются обычно на поверхности пятен, занимая их полностью или частично. Появление сливающихся багрово-синюшных пятен с образованием на них пузырей коррелирует с обширной эксфолиацией эпидермиса и отражает причинную связь ССД – ТЭН с лекарственными средствами.

Пузырь (булла) состоит из дна, крышки и полости, заполненной серозным или геморрагическим содержимым. Имеет размер более 0,5 см в диаметре. Вскрытие пузыря сопровождается образованием эрозии.

Пузырек (везикула) представляет собой полостной элемент размером до 0,5 см в диаметре, при вскрытии образуется мелкая эрозия.

Определение площади отслоения эпидермиса

Для определения площади отслоения эпидермиса при ССД – ТЭН учитывают поверхность, занятую пузырями, и эрозивную поверхность, образовавшуюся в результате вскрытия пузырей. Размер площади отслоения эпидермиса у детей старше 15 лет определяют с помощью «правила ладони» и «правила девяток» и выражают в процентах по отношению к общей поверхности тела пациента.

«*Правило ладони*» основано на том, что площадь ладонной поверхности кисти составляет примерно 1 % общей поверхности тела человека. Согласно этому правилу, площадь отслоения эпидермиса определяется количеством ладоней пациента, которые укладываются на поверхности поражения. Ладонь проецируют над областью эксфолиации, не прикасаясь к пораженному участку тела. Для удобства можно использовать бумажный шаблон ладони пациента для измерения площади поражения. Метод является ориентировочным, так как имеются некоторые различия в размерах площади ладони в зависимости от пола и возраста. «*Правило ладони*» рекомендуется для определения площади эксфолиации на ограниченных участках, расположенных в различных частях тела.

Согласно «*правилу девяток*», площадь (в процентах) отдельных анатомических областей тела у детей старшего возраста и взрослых составляет число, кратное девяти (табл. 1).

«*Правило девяток*» рекомендуется для определения площади эксфолиации при обширном поражении кожи в пределах одной области или при массивном отслоении эпидермиса, захватывающем несколько анатомических областей. При тотальном или субтотальном поражении целесообразно измерить площадь интактной кожи, используя «правило ладони», и вычесть полученный результат из общей площади поверхности тела (принятой за 100 %). В некоторых случаях для определения площади отслоения эпидермиса используют одновременно «правило девяток» и «правило ладони».

**Размеры площадей отдельных анатомических областей тела
у детей старше 15 лет (в процентах к общей площади поверхности тела)
[A. Wallace, 1951]**

Анатомическая область	Площадь, %
Голова и шея	9
Верхняя конечность (каждая)	9
Нижняя конечность (каждая),	18
<i>в том числе:</i>	
бедро	9
голень и стопа	9
Передняя поверхность туловища (грудь, живот)	18
Задняя поверхность туловища	18
Промежность и наружные половые органы	1
<i>Итого:</i>	
Вся поверхность тела спереди	51
Вся поверхность тела сзади	49

Площадь отслоения эпидермиса при ССД – ТЭН у детей в возрасте до 15 лет определяют по таблице Ланда – Браудера и «правилу ладони». Модифицированный вариант таблицы представлен ниже (табл. 2).

В одной из англоязычных публикаций последних лет опубликован адаптированный вариант таблицы Ланда – Браудера для определения площади и глубины ожога у детей и взрослых [6]. Представленные в таблице новейшие данные о размерах площадей отдельных анатомических областей тела могут быть использованы для определения площади эксфолиации эпидермиса при ССД – ТЭН у детей. Учитывая актуальность вопроса, мы сочли необходимым опубликовать часть таблицы Ланда – Браудера в адаптации К. R. Kasten et al. (2011), содержащую пересмотренные и уточненные размеры площадей отдельных анатомических областей тела, в настоящей монографии (табл. 3).

Таблица 2

Размеры площадей отдельных анатомических областей тела у детей до 15 лет в зависимости от возраста (в процентах к общей площади поверхности тела) [С. Lund, N. Browder, 1944; с изменениями]

Анатомическая область	Площадь, %				
	Новорожденный	1 год	5 лет	10 лет	15 лет
Голова	20	17	13	10	8
Шея	2	2	2	2	2
Грудь	10	10	10	10	10
Живот	8	8	8	8	8
Спина	11	11	11	11	11
Ягодицы (каждая)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Промежность	1	1	1	1	1
Плечо (каждое)	4	4	4	4	4
Предплечье (каждое)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Кисть (каждая)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Бедро (каждое)	5,5	6,5	8	9	9,5
Голень (каждая)	4,5	5	5,5	6	6,5
Стопа (каждая)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Таблица 3

Размеры площадей отдельных анатомических областей тела у детей в зависимости от возраста и взрослых (в процентах к общей площади поверхности тела) [С. Lund, N. Browder, 1944; в адаптации К. R. Kasten, А. T. Makley, R. J. Kagan, 2011]

Анатомическая область	Площадь, %					
	Первый год жизни	1–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15 лет	Взрослые
Голова	19	17	13	11	9	7
Шея	2	2	2	2	2	2
Туловище спереди (грудь, живот)	13	13	13	13	13	13
Туловище сзади	13	13	13	13	13	13
Ягодицы (каждая)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Наружные половые органы	1	1	1	1	1	1

Анатомическая область	Площадь, %					
	Первый год жизни	1–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15 лет	Взрослые
Плечо (каждое)	4	4	4	4	4	4
Предплечье (каждое)	3	3	3	3	3	3
Кисть (каждая)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Бедро (каждое)	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Голень (каждая)	5	5	5,5	6	6,5	7
Стопа (каждая)	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

В зарубежной литературе широко используется схематичное изображение синдрома Стивенса-Джонсона, переходной формы ССД – ТЭН и токсического эпидермального некролиза, впервые представленное в одном из медицинских журналов S. Bastuji-Garin et al. (1993), для определения площади отслоения эпидермиса [4]. Почти два десятилетия спустя T. Harr et L. E. French (2010) опубликовали адаптированный вариант изображения клинических вариантов ССД – ТЭН [7] (рис. 1).

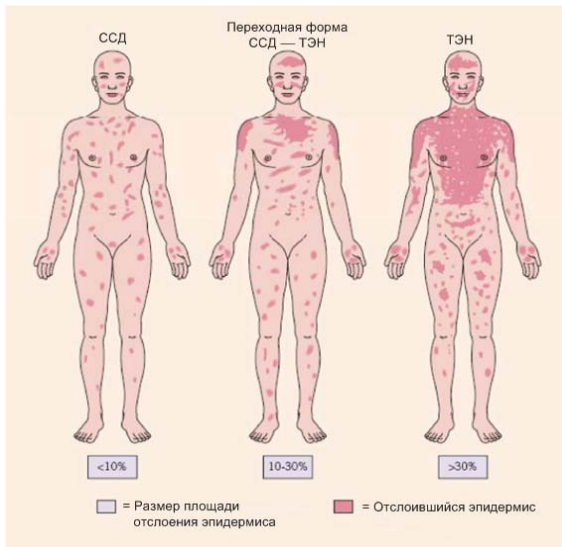


Рис. 1. Схематичное изображение синдрома Стивенса-Джонсона, переходной формы ССД – ТЭН и токсического эпидермального некролиза для определения площади отслоения эпидермиса, по S. Bastuji-Garin et al. [4], в адаптации T. Harr et L. E. French [6].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ССД – ТЭН

ССД – ТЭН относится к редким заболеваниям. Он встречается в любом возрасте, преимущественно у людей 20–40 лет. Относительно редко патология наблюдается у детей первых трех лет жизни, хотя в зарубежной литературе описан случай токсического эпидермального некролиза у младенца 6-недельного возраста [8].

Показатель заболеваемости ССД – ТЭН колеблется от 0,4–1,2 до 6 случаев на 1 млн человек в год [9–12]. Чаще клинические проявления соответствуют ССД или переходной форме (overlap SJS – TEN), реже – ТЭН. По данным V. Ngan et A. Oakley (2003), заболеваемость ССД составляет 1–2 случая на 1 млн человек в год, а ТЭН – от 0,4 до 1,2 случаев на 1 млн человек в год [13]. Другие исследователи приводят показатели заболеваемости ССД от 1 до 7 случаев на 1 млн человек в год, ТЭН – от 0,4 до 1,5 случаев на 1 млн человек в год [14, 15].

Заболеваемость ТЭН среди детей не имеет гендерных различий, т. е. количество заболевших девочек и мальчиков примерно одинаковое. Сведения по соотношению мужчин и женщин среди заболевших взрослых противоречивы. Большинство исследователей отмечает преобладание патологии у лиц женского пола [16–19]. Соотношение частоты встречаемости ТЭН у женщин и мужчин варьирует от 3 : 2 до 2 : 1. Вероятность развития ТЭН выше у людей в возрасте старше 60 лет, что может быть связано с большей частотой нарушений состояния здоровья, требующих применения лекарственных средств, любое из которых является потенциальным индуктором ТЭН [14].

СЕЗОННОСТЬ

Течение ССД – ТЭН, пусковым фактором которого являются вирусные и бактериальные инфекции, характеризуется сезонностью. Подъем заболеваемости ССД – ТЭН, индуцированного инфекцией, регистрируется обычно зимой и ранней весной, что подтверждает роль патогенных микроорганизмов в развитии данной патологии у детей. Следует, однако, заметить, что рост числа заболевших вирусными и бактериальными инфекциями неизбежно

влечет за собой увеличение потребления лекарственных средств, необходимых для их лечения. Это приводит к возрастанию риска развития ССД – ТЭН, индуцированного приемом медикаментов (жаропонижающие, антибиотики, сульфаниламиды и др.). Для ССД – ТЭН, ассоциированного с приемом противосудорожных средств, сезонность не характерна.

2. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ССД – ТЭН

Факторами, играющими роль пускового механизма в развитии ССД – ТЭН, в 74–94 % случаев являются лекарственные средства и возбудители вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [20–25]. Описан синдром Лайелла, спровоцированный биологически активной добавкой к пище [26]. В ряде случаев установить истинную причину ССД – ТЭН трудно или даже невозможно. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. Во-первых, пациент принимает лекарственное средство в связи с определенным заболеванием. Как возбудитель болезни, так и лекарственный препарат могут индуцировать развитие ССД – ТЭН. Во-вторых, врач нередко назначает больному ребенку одновременно несколько лекарственных средств различных групп (жаропонижающие, противовоспалительные, антибактериальные средства, например, ко-тримоксазол или антибиотики). Потенциально каждый из них может выступать в роли индуктора тяжелых кожных повреждений.

В настоящее время выделяют 4 группы причин развития ССД – ТЭН у детей: 1) инфекции; 2) лекарственные средства; 3) аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования; 4) идиопатический ССД – ТЭН (развившийся без видимых причин).

Удельный вклад причинных факторов неодинаков в разных возрастных группах. По некоторым данным, ССД – ТЭН у детей чаще индуцируют возбудители вирусных и бактериальных инфекций, а у взрослых и пациентов пожилого возраста основную роль в развитии патологии играют лекарственные средства и злокачественные новообразования [27]. В то же время A. Auquier et al. (2002) подчеркивают, что причиной развития ССД – ТЭН у детей в 65 % случаев являются лекарственные средства [28]. Аналогичной точки зрения придерживаются в своей работе R. Forman et al. [29]. Авторы провели ретроспективный анализ 61 случая бул-

лезной формы МЭЭ, синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН у детей за 10-летний период. Обращает внимание тот факт, что в 91 % случаев ССД у детей был ассоциирован с приемом лекарственных средств и только в 4,5 % случаев индуцирован инфекцией, а пусковыми факторами ТЭН и переходной формы ССД – ТЭН в 100 % случаев были лекарственные средства. Правда, некоторые исследователи отмечают возрастающую роль немедикаментозных факторов в развитии ССД – ТЭН у детей в последние годы [30].

Инфекции. Многие патогенные микроорганизмы являются триггерами ССД – ТЭН у детей, но лидируют среди них вирусы (табл. 4).

Таблица 4

Патогенные микроорганизмы, способные вызывать развитие ССД – ТЭН у детей [10, 30–33, сводные данные]

Вирусы	Бактерии	Микрогрибы
Вирус простого герпеса типов 1 и 2	Микоплазма пневмонии	Возбудитель кокцидиоидомикоза
Аденовирус	Протей	Возбудитель дерматофитоза
Вирус Коксаки В5	Сальмонелла	Возбудитель гистоплазмоза
Эховирусы	Туберкулезная палочка	
Энтеровирусы	Возбудитель пситтакоза	<i>Простейшие</i>
Вирус Эпштейна-Барр	Возбудитель туляремии	Возбудитель трихомониоза
Вирусы гепатитов А и В	Возбудитель туляремии	Возбудитель малярии
Вирус кори	Гонококк	
Вирус ветряной оспы	Бруцелла	
Вирус гриппа	Иерсиния	
Вирус паротита		
Полиовирус		
Цитомегаловирус		
Вирус иммунодефицита человека		

Имеются сообщения о ССД, ассоциированном с герпетической инфекцией [29, 32]. Роль вируса простого герпеса в развитии заболевания подтверждают обнаружение вирусных частиц методом иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках со дна свежего вскрывшегося пузыря, определение вирусной ДНК с помо-

щью полимеразной цепной реакции, сероконверсия, т. е. появление в сыворотке крови специфических антител разных классов. Свидетельством ранее перенесенной герпетической инфекции являются поздние антитела класса IgG, при первичном заболевании в острой фазе обнаруживаются ранние антитела класса IgM. Однако точку зрения о главенствующей роли вируса простого герпеса в развитии ССД – ТЭН у детей разделяют не все авторы [10, 33].

Установлено, что в большинстве случаев «малая форма» ТЭН развивается у детей на фоне инфекций верхних дыхательных путей. Доказана роль микоплазмы пневмонии в индуцировании ССД – ТЭН [30, 34–37]. Так, при ретроспективном анализе 17 случаев ССД у детей С. Léauté-Labrèze et al. (2000) не обнаружили ни в одном случае связь ССД с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, но у 5 пациентов тяжелые кожные повреждения были ассоциированы с микоплазмой пневмонии [33]. В русскоязычной литературе описан синдром Стивенса-Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей [38]. Pozzo-Magana et. al. (2011) в систематическом обзоре лечения 128 детей с ССД – ТЭН также указывают на доминирующую роль микоплазмы пневмонии среди всех патогенных микроорганизмов – триггеров этой тяжелой патологии [39].

Установлена роль в развитии ТЭН вируса иммунодефицита человека, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита А [13, 40, 41]. Выявлена ассоциация ССД – ТЭН с многими бактериями, некоторыми микрогрибами и даже простейшими.

Лекарственные средства. В медицинской литературе имеются сообщения об ассоциации ССД – ТЭН с 220 лекарственными средствами [19]. В большинстве случаев ССД – ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. Результаты европейского многоцентрового контролируемого исследования, проведенного в период 1997–2001 гг., свидетельствуют о том, что наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение нескольких первых недель от начала терапии [42]. По данным исследователей, проме-

жуток времени между началом приема лекарственного средства и первыми клиническими проявлениями ССД – ТЭН колеблется от 4 до 28 дней. В то же время V. Ngan et. al. (2003) отмечают, что продромальный период лекарственно-индуцированного ТЭН может варьироваться от 4 нед при приеме антибиотиков до 2 мес при применении противосудорожных средств [13]. После 8 нед терапии риск развития ССД – ТЭН значительно снижается и считается несущественным [42].

В развитии ССД – ТЭН, индуцированного лекарственными средствами, лидирующие позиции занимают сульфаниламиды, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего, ко-тримоксазол, а также противосудорожные препараты, НПВС, аллопуринол, некоторые антибиотики [43–46] (табл. 5).

Таблица 5

Лекарственные средства, способные индуцировать ССД – ТЭН у детей [10, 23, 42, 47, 48, сводные данные]

Антибактериальные средства		Противосудорожные средства	НПВС
Сульфаниламиды	Антибиотики		
Ко-тримоксазол*	Аминопенициллины Фторхинолоны Гликопептиды Тетрациклины Цефалоспорины Макролиды	Фенобарбитал* Карбамазепин* Ламотригин* Вальпроевая кислота Фенитоин	Ацетаминофен Ибупрофен Кетопрофен Нимесулид Индометацин Пироксикам Теноксикам Мелоксикам Ацетилсалициловая кислота

Примечание – Символом * выделены лекарственные средства, с которыми ассоциирован «высокий риск» развития ССД – ТЭН.

В аналитическом обзоре N. Levi et al. (2009) содержатся сведения об ассоциации ССД – ТЭН у детей с витаминами, H₁-гистаминоблокаторами, муколитиками и даже с глюкокортикостероидами [10]. Научная информация о роли глюкокортикостероидных гормонов как индуктора ССД – ТЭН противоречивая.

Согласно данным J. C. Roujeau et al. (1995), относительный риск ССД – ТЭН при применении глюкокортикостероидов достаточно высокий и уступает по величине лишь ко-тримоксазолу и другим сульфаниламидам, карбамазепину, оксикамам и транквилизатору хлормезанону [23]. Безусловно, речь идет о глюкокортикостероидах, которые пациенты принимают по поводу других заболеваний в период, предшествующий манифестации ССД – ТЭН. Некоторую ясность в этот вопрос вносят результаты многоцентрового контролируемого исследования, представленные в работе M. Mockenhaupt et al. (2008) [42]. Авторы обращают внимание на тот факт, что в 55 % случаев пациенты с ССД – ТЭН получали предшествующую терапию глюкокортикостероидами в сочетании с другими лекарственными средствами, относящимися к группе «высокого риска» по развитию данной патологии. Продолжительность продромального периода ССД – ТЭН, развившегося на фоне сочетанной терапии, была такой же, как при ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами из группы «высокого риска». Это позволяет опровергнуть точку зрения о глюкокортикостероидах как индукторах ССД – ТЭН в большинстве случаев. Следует добавить, что в процессе работы с зарубежной и отечественной литературой, посвященной данной патологии, мы ни разу не встретили сообщений об индукции повторной атаки ССД – ТЭН глюкокортикостероидами, применявшимися для лечения этого угрожающего жизни заболевания. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, позволяющие сделать окончательный вывод об ассоциации ССД – ТЭН с глюкокортикоидами (или отсутствии таковой) на основе принципов доказательной медицины.

ССД – ТЭН может быть индуцирован лекарственными средствами, вводимыми любым путем: перорально, парентерально, даже при аллергологическом тестировании (провокационные пробы, внутрикожные тесты) и применении топических препаратов. Хотя внутрикожное тестирование с «подозреваемыми» в качестве причинно-значимых лекарственными средствами крайне редко ассоциируется с развитием тяжелых системных реакций,

в литературе описаны единичные случаи повторной атаки ТЭН на фоне аллергологических тестов с бета-лактамами антибиотиками [49, 50]. Имеются сообщения о развитии ТЭН после введения противоглаукомных глазных капель дорзоламид [51].

Результаты двух многоцентровых исследований, проведенных в 6 странах мира, позволили выделить 4 наименования лекарственных средств как наиболее значимые в развитии ССД – ТЭН у детей и отнести их к группе «высокого риска»: сульфаниламиды для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего, ко-тримоксазол, и противосудорожные средства фенobarбитал, карбамазепин, ламотригин [10]. Между вышеназванными лекарственными средствами и ТЭН выявлена сильная ассоциация. Относительный риск развития ССД – ТЭН увеличивается также при применении вальпроевой кислоты, ацетаминофена, НПВС. В практических рекомендациях, сформулированных по результатам европейского многоцентрового исследования ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами у пациентов в возрасте от одного года до 95 лет, в группу «высокого риска» включены прежде всего невирапин и ламотригин, за ними следуют карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, ко-тримоксазол и другие сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, сульфасалазины, аллопуринол и оксикамы [42]. Слабая ассоциация выявлена между ССД – ТЭН и сертралином, пантоприазолом, трамаолом. По другим данным, к лекарственным средствам, ассоциированным с высоким риском развития ССД – ТЭН, относятся 5 наименований: аллопуринол, сульфаметоксазол, ламотригин, оксикамы, карбамазепин [52]. Большинство авторов считает, что среди индукторов лекарственно-опосредованного ССД – ТЭН у детей лидирующие позиции занимают ко-тримоксазол и противосудорожные средства [44, 53, 54]. Они широко применяются в педиатрической практике под различными торговыми названиями (табл. 6).

С. Н. Yang et al. (2000) сообщают, что более 60 % всех случаев ТЭН, ассоциированных с ко-тримоксазолом, зарегистрировано в педиатрической практике [55]. Ко-тримоксазол содержит два

действующих вещества – сульфаниламидный препарат сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина триметоприм (в соотношении 5 : 1) Ответственным за развитие ССД – ТЭН у детей признан сульфаметоксазол.

Таблица 6

Международные наименования и некоторые торговые названия лекарственных средств – индукторов ССД – ТЭН у детей

Международное непатентованное наименование	Торговые названия лекарственного средства
Ко-тримоксазол	Бактрим, Берлоцид, Бисептин, Бисептол, Гросептол, Котримоксазол, Ориприм, Сульфаметоксазол и триметоприм, Сульфатрим, ТМС 480, Трим, Циплин
Фенобарбитал	Барбифен, Дормирал, Лепинал, Люминал, Нирвонал, Седонал, Фенобарбитон
Карбамазепин	Загретол, Зептол, Карбапин, Карбатол, Карзепин, Мазепин, Стазепин, Тегретол, Тимонил, Финлепсин, Эпиал
Ламотригин	Ламиктал, Ламитор, Ламотриджин
Ацетаминофен	Аминадол, Ацетофен, Детский панадол, Доло, Калпол, Мексален, Ново-Джесик, Панадол, Парамол, Парацет, Парацетамол, Пасемол, Пиранол, Проходол, Тайленол, Цефекон Д, Эффералган

Среди других химиотерапевтических средств, способных вызывать развитие ССД – ТЭН, следует указать на аминопенициллины, фторхинолоны, антиретровирусные и противогрибковые средства [13, 56, 57]. В литературе имеются описания ТЭН, индуцированного приемом ципрофлоксацина [58]. По некоторым данным, цефалоспорины и пенициллины (кроме аминопенициллинов) относительно редко являются причиной развития ССД – ТЭН у взрослых и детей [59]. В то же время известны перекрестные иммунные реакции между бета-лактамами антибиотиками и цефалоспорины, приводящие к развитию ТЭН с фатальным исходом [60]. Имеется сообщение о синдроме Стивенса-Джонсона, ассоциированном с азитромицином, у 5-летнего ребенка [61]. В работе М. Mockenhaupt et al. (2008), отражающей результаты

европейского многоцентрового контролируемого исследования, антибиотики и другие химиотерапевтические средства располагаются в порядке убывания величины относительного риска ССД – ТЭН следующим образом: цефалоспорины, хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминопенициллины [42]. Несмотря на ассоциацию ССД – ТЭН с различными антибиотиками, следует признать, что относительный риск развития заболевания существенно ниже при применении любого антибиотика по сравнению с ко-тримоксазолом и другими сульфаниламидами для лечения бактериальных инфекций.

Истинная величина относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с противогрибковыми средствами тербинафином и флуконазолом, имеющими различную химическую структуру, до настоящего времени не установлена.

Токсический эпидермальный некролиз могут индуцировать противовирусные препараты, активные в отношении ВИЧ-инфекции [62, 63]. В инструкции по применению невирапина (торговое название Вирамун), предназначенного для комплексного лечения ВИЧ-1 инфекции, среди побочных эффектов отмечается повышенный риск развития опасных для жизни кожных реакций, в том числе ССД – ТЭН, в течение первых 6 нед терапии. Они встречаются примерно в 2 % случаев. В контролируемых исследованиях выявлена сильная ассоциация ССД – ТЭН с невирапином [42]. По истечении 8 нед от начала приема антиретровирусного препарата риск развития ССД – ТЭН резко падает.

В литературе сообщается об ассоциации ССД – ТЭН с нестероидными противовоспалительными средствами, прежде всего оксикамами (мелоксикам, пироксикам, теноксикам) [45, 64–66]. Так, J. C. Roujeau et al. (1995) в многоцентровом контролируемом исследовании приводят данные о высоком относительном риске развития ССД – ТЭН при применении оксикамов [23]. По величине риска они уступают лишь комбинации сульфаметоксазол плюс триметоприм и карбамазепину. Международные эксперты, анализирующие результаты более позднего (2008) многоцентрового контролируемого исследования, подчеркивают вариабельность

уровней риска развития ССД – ТЭН на фоне НПВС [42]. Наибольший риск ССД – ТЭН по-прежнему связан с оксикамами, низкий риск ассоциируется с дериватами ацетилсалициловой кислоты. При применении производных пропионовой кислоты, включая ибупрофен, отсутствует существенный риск развития этой угрожающей жизни патологии. Вопрос об ассоциации ССД – ТЭН с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 пока остается открытым ввиду недостаточного количества наблюдений. Есть предположение о том, что применение рофекоксиба и целекоксиба, принадлежащих к этой группе НПВС, не ассоциируется с высоким риском развития ССД – ТЭН. Однако окончательные выводы на основе принципов доказательной медицины могут быть сделаны только после проведения дополнительных контролируемых исследований.

Противосудорожные средства занимают особое место как индукторы ССД – ТЭН ввиду их сильной ассоциации, а также генетически детерминированной предрасположенности определенных этнических групп к развитию ТЭН [67–69]. Причиной тяжелого поражения кожи с эксфолиацией эпидермиса может быть вальпроевая кислота [53]. В работе D. Schmidt et al. (1983) сообщается об индукции ТЭН с фатальным исходом фенитоином [70]. В отечественной и зарубежной литературе описаны случаи токсического эпидермального некролиза, индуцированного карбамазепином [44, 71]. Имеются многочисленные подтверждения причинной связи ССД – ТЭН с ламотригином [72–74]. По результатам последнего европейского многоцентрового контролируемого исследования, получена доказательная база данных о сильной ассоциации ССД – ТЭН с ламотригином, а вальпроевая кислота исключена из группы «высокого риска» [42]. В литературе имеются данные о повторной атаке ТЭН вследствие перекрестного реагирования между фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, в химическую структуру которых входят арены (ароматические углеводороды), и вальпроевой кислотой, леветирацетамом [75]. Представляют как научный, так и практический интерес результаты исследования, проведенного в Англии F. J. Mackay et al. [76].

Авторы изучали частоту развития ССД – ТЭН у пациентов, находившихся на длительной терапии ламотригином. Выборочная совокупность была сформирована в процессе мониторинга рецептурного отпуска ламотригина. Сообщалось о 12 случаях ССД среди 11316 пациентов, получавших с противосудорожной целью ламотригин и включенных в исследование. Диагноз ССД у всех пациентов был верифицирован в стационаре. В процессе наблюдения выявлены две характерные особенности ССД – ТЭН, ассоциированного с ламотригином. Во-первых, все случаи ССД были зарегистрированы в течение первых 8 нед лечения, а во-вторых, 42,0 % пациентов с ССД, осложнившим лечение ламотригином, были в возрасте моложе 12 лет. Опубликованные В. Rzany et al. (1999) и другими учеными результаты научных исследований свидетельствуют о высоком относительном риске ССД – ТЭН при сочетанном применении противосудорожных средств [77, 78].

Имеются сообщения о ацетаминофене как индукторе ССД – ТЭН у детей [22, 43, 79]. По данным многоцентрового контролируемого исследования, проведенного за рубежом в 1995 г., относительный риск развития ТЭН при применении ацетаминофена составляет во Франции 0,6 (95 % доверительный интервал 0,2–1,3), в других странах – 9,3 (95 % ДИ 3,9–22,0) [23]. Результаты последнего (2008) европейского многоцентрового контролируемого исследования свидетельствуют о слабой ассоциации ССД – ТЭН с парацетамолом [42]. Величина относительного риска ССД – ТЭН при применении парацетамола существенно не различается во Франции, Германии и других странах Западной Европы. Актуальность проблемы обусловлена тем, что ацетаминофен позиционируется в настоящее время как наиболее безопасное жаропонижающее средство для детей и является в последние годы наиболее часто употребляемым антипиретиком. Имеются также сообщения об ибупрофениндуцированном синдроме Стивенса-Джонсона [80]. Наряду с ацетаминофеном ибупрофен относится к препаратам выбора для снижения лихорадки у детей.

Индукторами ССД – ТЭН у детей могут быть лекарственные средства, применяемые для лечения онкологических заболева-

ний. Имеются данные об ассоциации ТЭН с метотрексатом [55, 81]. Авторы подчеркивают особую тяжесть течения метотрексатиндуцированного ТЭН и высокий риск летального исхода.

Между определенным лекарственным средством и ТЭН существует ассоциация различной силы, которая характеризует величину относительного риска развития этой угрожающей жизни патологии при приеме препарата. За рубежом проведено несколько многоцентровых контролируемых исследований для выявления лекарственных средств, применение которых сопряжено с высоким риском развития ТЭН. Результаты некоторых исследований представлены в табл. 7.

Несмотря на различную величину относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с одними и теми же лекарственными средствами, наглядно видно, что лидирующие позиции в качестве индукторов патологии по результатам обоих исследований занимают сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, прежде всего ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), и противосудорожные средства.

Надо признать, что не все ассоциации между лекарственными средствами и ТЭН проверены в многоцентровых контролируемых исследованиях и подтверждены с позиций доказательной медицины. Практически это вряд ли осуществимо вообще и поэтому потенциальный риск развития ССД – ТЭН существует при применении любого лекарственного средства. В то же время М. Mockenhaupt et al. (2008) указывают на отсутствие ассоциации ССД – ТЭН с некоторыми фармакологическими группами и определенными лекарственными средствами у взрослых и/или детей [42]. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, фуросемид, пероральные противодиабетические средства – производные сульфонилмочевины, инсулин и др. Н. Н. Ф. Но (2008) приводит аналогичный перечень лекарственных средств, о которых не сообщалось в литературе как об индукторах ССД – ТЭН [82].

Таблица 7

**Относительный риск развития ССД –ТЭН при применении
определенных лекарственных средств (по результатам международных
многоцентровых контролируемых исследований)**

Лекарственное средство	Относительный риск развития ТЭН			
	<i>(взрослые и дети)</i>			
	J. C. Roujeau et al., 1995 [23]		M. Mockenhaupt et al., 2008 [42]	
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ
Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + триметоприм)	172	75–396	102	14–754
Другие сульфаниламиды (антибактериальные)	= Триметоприм – сульфаметоксазол		53	7,0–410
Карбамазепин	90	19 – ∞	72	23–225
НПВС (оксикамы)	72	25–209	16	4,9–52
Хлормезанон	62	21–188	Не представлен на фармацевтическом рынке	
Глюкокортикостероиды	54	23–124	4,5	2,4–8,7
Фенитоин	53	11 – ∞	17	4,1–68
Аллопуринол	52	16–167	18	11,0–32
Фенобарбитал	45	19–108	16	5,0–50
Вальпроевая кислота	25	4,3 – ∞	2,0	0,6–7,4
Цефалоспорины	14	3,2–59	7,3	2,4–22
Квинолоны	10	2,6–38	6,9	1,8–27
Аминопенициллины	6,7	2,5–18	2,4	1,0–5,9
Макролиды			6,8	2,6–18
Ацетаминофен			1,9	1,2–2,8
Ацетаминофен (Франция)	0,6	0,2–1,3	2,4	1,4–4,1
Ацетаминофен (др. страны)	9,3	3,9–22	1,1	0,4–3,0
Невирапин			> 22	
Трамадол			20	4,4–93

Лекарственное средство	Относительный риск развития ТЭН			
	J. C. Roujeau et al., 1995 [23]		M. Mockenhaupt et al., 2008 [42]	
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ
Пантопризол			18	3,9–85
Ламотригин			> 14	
Сертралин			11	2,7–46

Примечание — ОР, относительный риск; 95 % ДИ, 95 % доверительный интервал.

Надо признать, что не все ассоциации между лекарственными средствами и ТЭН проверены в многоцентровых контролируемых исследованиях и подтверждены с позиций доказательной медицины. Практически это вряд ли осуществимо вообще и поэтому потенциальный риск развития ССД – ТЭН существует при применении любого лекарственного средства. В то же время М. Mockenhaupt et al. (2008) указывают на отсутствие ассоциации ССД – ТЭН с некоторыми фармакологическими группами и определенными лекарственными средствами у взрослых и/или детей [42]. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, фуросемид, пероральные противодиабетические средства – производные сульфонилмочевины, инсулин и др. Н. Н. Ф. Но (2008) приводит аналогичный перечень лекарственных средств, о которых не сообщалось в литературе как об индукторах ССД – ТЭН [82].

Аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. ССД – ТЭН нередко развивается на фоне аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований. Описаны случаи синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани [83]. Среди злокачественных новообразований, на фоне которых развивается ССД – ТЭН, наиболее часто встречаются карциномы и лимфомы. Однако следует принимать во внимание тот факт, что пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями, получают массивную химиотерапию (часто в комбинации с лучевой терапией) и в значительной степени подвержены инфекциям

[27, 84–87]. Каждый из перечисленных факторов в отдельности может выступать индуктором ССД – ТЭН, но, вероятнее всего, речь идет о суммации неблагоприятных воздействий и их аддитивном эффекте. В связи с этим мы считаем, что аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования следует относить исключительно к факторам риска, а не к причинам развития ССД – ТЭН у детей. В качестве подтверждения собственной точки зрения приводим следующий аргумент. Отмена «виновного» лекарственного средства и/или элиминация из организма патогенного микроорганизма в сочетании с терапией ССД – ТЭН обеспечивает обратное развитие тяжелых кожных повреждений, стабилизацию процесса и в большинстве случаев выздоровление пациента. В то же время фоновое заболевание, например, злокачественное новообразование сохраняется, и пациент нуждается в дальнейшей противоопухолевой терапии. Следовательно, само по себе злокачественное новообразование не является причиной ССД – ТЭН. Но оно способствует развитию тяжелых кожных повреждений, индуцированных лекарственными средствами или патогенными микроорганизмами, и в связи с этим заслуживает принадлежности к факторам риска.

Идиопатический ССД – ТЭН. Выявить истинную причину развития ССД – ТЭН у многих пациентов не удастся. По данным мировой литературы, от 25 % до 50 % случаев ССД – ТЭН относятся к идиопатическим, т. е. развивающимся без видимых причин [88]. В клинической практике они трактуются обычно как ССД – ТЭН неустановленной этиологии.

В течение последних 10 лет мы наблюдали 7 детей с ССД – ТЭН (4 мальчика, 3 девочки) в возрасте от 10 мес до 15 лет. Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма ТЭН») диагностирован у 5 пациентов, классические проявления ТЭН имели место у 2 больных. Наиболее частыми причинами ССД – ТЭН были лекарственные средства и/или патогенные микроорганизмы. Так, симптомы острой респираторной инфекции (ОРИ) предшествовали отслоению эпидермиса у 4 детей. В связи с заболеванием пациенты получали медикаментозную терапию: двое – сульфаме-

токсазол и триметоприм (ко-тримоксазол), один – амоксициллин и компрессы с димексидом на подчелюстную область, один – парацетамол. В остальных случаях ССД – ТЭН был ассоциирован с лекарственными средствами: у двух детей – с цитостатиками для лечения злокачественных новообразований, у одного пациента – с депакином (вальпроевая кислота) для купирования судорожного синдрома (табл. 8).

Анализ случаев ССД – ТЭН, описанных в русскоязычных и зарубежных публикациях, и сопоставление данных с результатами собственных наблюдений позволили нам классифицировать причины заболевания у детей следующим образом: 1) патогенные микроорганизмы, прежде всего возбудители вирусных и бактериальных инфекций; 2) лекарственные средства; 3) ССД – ТЭН неустановленной этиологии (идиопатический). Аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и лейкозы мы сочли целесообразным отнести к факторам риска ССД – ТЭН у детей.

Демографические данные пациентов, причины и факторы риска, системная базисная терапия и исход ССД – ТЭН (собственные наблюдения, n = 7)

№ п/п	Возраст пациента	Пол, мальчик/девочка	Предшествующая инфекция и/или прием лекарственных средств	Клиническая форма ССД – ТЭН	Системная патогенетическая терапия	Исход ССД – ТЭН
1	10 мес	м	Делакин	ССД	Пульс-терапия метилпреднизолоном <i>плюс</i> ВВИГ	Выздоровление
2	2 года 6 мес	д	ОРИ, ко-тримоксазол	ТЭН	Пульс-терапия метилпреднизолоном <i>плюс</i> ВВИГ	Выздоровление
3	3 года	д	ОРИ, ко-тримоксазол	ССД	Пульс-терапия метилпреднизолоном	Выздоровление
4	6 лет	м	ОРИ, подчелюстной лимфаденит, амоксициллин, местно – компрессы с димексидом	ССД	Пульс-терапия метилпреднизолоном <i>плюс</i> ВВИГ	Выздоровление
5	10 лет	м	ОРИ, парацетамол	ССД	Пульс-терапия метилпреднизолоном	Выздоровление
6	10 лет	д	Злокачественное заболевание, лечение цитостатиками	ССД	Пульс-терапия метилпреднизолоном <i>плюс</i> ВВИГ	Выздоровление
7	15 лет	м	Злокачественное заболевание, лечение цитостатиками	ТЭН	Пульс-терапия метилпреднизолоном <i>плюс</i> ВВИГ	Выздоровление

3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ССД – ТЭН

Генетические особенности индивида. В настоящее время установлено, что почти в 50 % случаев причиной развития нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности терапии являются генетические особенности пациента [89]. Они представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. Полиморфизм генов сохраняется на протяжении всей жизни индивида. Экспрессия различных аллельных вариантов генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может быть причиной замедления или ускорения метаболизма лекарственных средств. Это влияет, в свою очередь, на эффективность фармакотерапии и частоту развития побочных и токсических эффектов и аллергических реакций.

В геноме человека выделено более 60 тысяч полиморфных генов, многие из которых ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на лекарственные средства [90]. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и функцию ферментов метаболизма лекарственных средств, а также транспортных белков, участвующих в их всасывании и выведении из организма [91]. Сейчас активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций. Частота встречаемости аллелей того или иного гена может значительно варьировать в различных этнических группах.

У представителей китайской этнической группы выявлены в двух генных локусах аллели, носительство которых ассоциировано с неблагоприятным фармакологическим ответом на определенные лекарственные средства: HLA-B* 5801 и HLA-B* 1502 [67, 68, 92].

Аллель HLA-B* 5801 обнаружена в 100 % случаев у пациентов, у которых применение аллопуринола сопровождалось тяже-

лыми кожными повреждениями, и только в 15 % случаев при наличии толерантности к данному лекарственному средству [93]. В связи с этим аллель HLA-B* 5801 признана генетическим маркером тяжелых кожных повреждений, индуцированных аллопурином, и носителям данной аллели китайской этнической группы препарат противопоказан.

Благодаря фармакогенетическому тестированию стало известно, что носительство аллели HLA-B* 1502 ассоциировано с высоким риском развития карбамазепининдуцированного ССД – ТЭН у лиц азиатского происхождения [91]. Генотипирование пациентов с ССД, индуцированным приемом карбамазепина, позволило выявить аллель HLA-B* 1502 у всех представителей китайской этнической группы, в то время как частота обнаружения данной аллели у китайцев, толерантных к карбамазепину, составила только 3 % [94]. Следовательно, между носительством аллели HLA-B* 1502 и карбамазепининдуцированным ССД – ТЭН в китайской этнической группе существует выраженная ассоциация. Риск ССД – ТЭН, индуцированного карбамазепином, существенно выше также у представителей тайской, индийской и японской этнических групп, являющихся носителями аллели HLA-B* 1502 [95–97]. С позиций современной фармакогенетики, носительство аллели HLA-B* 1502 служит противопоказанием для применения карбамазепина у лиц азиатского происхождения. Вышеназванная аллель является предиктором ССД – ТЭН в азиатских этнических группах, поэтому перед назначением карбамазепина обязательно фармакогенетическое тестирование пациентов [98].

У ВИЧ-инфицированных носителей аллели HLA-B* 5701 прогнозируется высокий риск тяжелых лекарственных реакций, угрожающих жизни, при применении абакавира [99–102]. Пациенты с лимфобластным и миелобластным лейкозами, являющиеся гомозиготными носителями «медленных» аллельных вариантов гена TPMT, имеют высокий риск серьезных нежелательных реакций при приеме 6-меркаптопурина. У «медленных» метаболизаторов – носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 возрастает риск неблагоприятных лекарственных реакций в ре-

зультате накопления в плазме крови НПВС в высоких концентрациях [103].

Многие лекарственные средства, выступающие в роли потенциальных индукторов ССД – ТЭН, подвергаются глюкуронированию различными изоферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы: парацетамол, ламотригин, карбамазепин, вальпроевая кислота, ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен. Сульфаметоксазол и другие сульфаниламиды подвергаются ацелированию N-ацетилтрансферазой 2 (NAT2). Наиболее важным свойством NAT2 также является генетический полиморфизм. Следовательно, носительство функционально дефектных аллельных вариантов генов, кодирующих синтез и функцию ферментов метаболизма определенных лекарственных средств, является фактором риска неблагоприятных реакций, в том числе угрожающих жизни, таких как ССД – ТЭН.

Отягощенный аллергологический анамнез. К факторам риска ССД – ТЭН относят отягощенный аллергологический анамнез (личный и семейный). Аллергические кожные проявления (крапивница, отек Квинке и др.), возникшие при предшествующем применении лекарственного средства, повышают вероятность развития ССД – ТЭН при повторном введении его в организм [104]. Особое значение имеют указания в анамнезе на ССД – ТЭН, наблюдавшийся ранее у данного пациента. В литературе описан случай повторного развития ТЭН, индуцированного приемом ацетаминофена, у 7-летней девочки [43]. Диагностика ТЭН, развившегося при первичном приеме препарата, была основана на данных анамнеза (прием ацетаминофена), клинических проявлениях и результатах биопсии кожи. Однако диагноз и роль антипиретика как индуктора ССД – ТЭН были подвергнуты сомнению врачом-аллергологом. Несмотря на высокий риск, ацетаминофен был назначен ребенку повторно. Прием препарата спровоцировал повторную атаку ТЭН, потребовавшего госпитализации и соответствующего лечения. Но не всегда повторные случаи ССД – ТЭН заканчиваются благоприятно. Необходимо помнить о потенциальном риске летального исхода любого эпизода ССД – ТЭН,

поэтому прием «виновного» либо даже «подозреваемого» лекарственного средства для уточнения диагноза или подтверждения причины болезни категорически противопоказан.

Существует точка зрения, что ССД – ТЭН, развившийся в ответ на прием определенного лекарственного средства у ближайших родственников, также повышает риск развития тяжелых кожных повреждений у ребенка при применении этого же средства. Доказано, что мутации генов, кодирующих синтез ферментов метаболизма лекарственных средств, наследуются, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. По этой причине дефект фермента проявляется только у гомозигот [105]. Но в большинстве случаев фармакологический ответ определяется не одним геном, а взаимодействием большого числа генов, кодируемые ферменты которых влияют на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств. Участие многих ферментов в метаболизме лекарственного средства может маскировать генетический дефект. Он будет явным только при условии, что продукт дефектного гена вносит главный вклад в фармакологически значимый путь метаболизма данного лекарственного средства [106].

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней. В клинической практике прослеживается ассоциация между синдромом Стивенса-Джонсона и вакцинацией против кори, эпидемического паротита и краснухи, против вирусного гепатита В, а также против дифтерии, столбняка и полиомиелита [33, 107]. Известны случаи развития ТЭН после введения вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи [108, 109]. В то же время V. Ngan et al. (2003) подчеркивают, что ССД – ТЭН очень редко развивается после вакцинации [13]. Согласно точке зрения большинства исследователей, активная иммунизация является фактором риска ССД – ТЭН. Вопрос о том, какой компонент вакцины (антигены вакцинных штаммов микроорганизмов, антибиотики, консерванты) индуцирует ССД – ТЭН, до настоящего времени остается открытым. Вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи являются живыми вирусными вакцинами. Моновакцины содержат антибиотики неомицин или

канамицин, в состав комбинированных живых вакцин MMR II (США) и Тримовакс (Франция) входит неомидин [110]. Комбинированная инактивированная вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (Тетракок, Франция) содержит антибиотики неомидин, стрептомицин и полимиксин. Вакцина против вирусного гепатита В является классическим представителем рекомбинантных вакцин. Содержание антибиотиков в вакцинных препаратах строго регламентируется нормативной документацией. Однако в инструкциях по медицинскому применению вакцин не исключается возможность развития после прививки тяжелых генерализованных реакций, в том числе ССД – ТЭН. По данным В. Ф. Учайкина и соавт. (2001), угрожающие жизни поствакцинальные осложнения могут наблюдаться после введения любых вакцинных препаратов, кроме БЦЖ и оральной полиомиелитной вакцины [111]. Авторы отмечают, что тяжелые генерализованные реакции развиваются обычно в течение 5 дней после прививки. Определяющую роль в их профилактике играет тщательно собранный перед введением вакцины личный и семейный анамнез.

Злокачественные новообразования и лейкозы. Многие исследователи признают злокачественные новообразования и лейкозы факторами потенциального риска ССД – ТЭН [112, 113]. У пациентов с онкологической патологией этот риск значительно повышает лучевая терапия [27, 86, 114].

Системные заболевания. К факторам риска развития ССД – ТЭН относят системную красную волчанку и хроническую ревматическую болезнь сердца [10, 115–117]. Системные заболевания соединительной ткани требуют лечения лекарственными средствами различных групп (глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты, цитостатики и др.). Любой из препаратов для базисной или симптоматической терапии (метотрексат, циклофосфамид, НПВС) может индуцировать у ребенка ССД – ТЭН.

Некоторые авторы считают фактором риска ССД – ТЭН заболевания кожи, например, такие, как псориаз [81].

Иммунодефициты и трансплантация. В качестве потенциальных факторов риска ССД – ТЭН рассматривают в последние годы иммунодефициты и операции по пересадке костного мозга и внутренних органов [118, 119].

ВИЧ-инфекция. Выявлена ассоциация ССД – ТЭН с ВИЧ-инфекцией как у взрослых, так и у детей [13, 41]. В периодической медицинской печати все чаще появляются сообщения о ССД – ТЭН, индуцированном лекарственными средствами, у пациентов с ВИЧ-инфекцией [63, 120, 121].

4. ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени патогенез ССД – ТЭН окончательно не установлен. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит массивный сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов [7, 16, 17, 122]. Следствием апоптоза является отслоение эпидермиса от дермы, что сопровождается характерной клинической симптоматикой.

Несмотря на разнообразие факторов, инициирующих апоптоз (лекарственные средства, инфекция и др.), выделяют 2 основные пути трансдукции сигнала апоптоза: рецепторзависимый сигнальный путь с участием рецепторов смерти клетки и митохондриальный путь [123]. По мнению ряда исследователей, в трансдукции апоптоза кератиноцитов при ССД – ТЭН играют роль 2 ведущих механизма: *Fas/Fas*-лиганд (*FasL*) и перфорин / гранзимы В [124, 125].

Процесс апоптоза начинается с взаимодействия специфических внеклеточных лигандов с рецепторами смерти, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. Так, сигнал к апоптозу кератиноцитов реализуется при взаимодействии его индукторов с мембранной молекулой – антигеном *ARO-1/Fas (CD95)*, относящейся к семейству рецепторов *ФНО (ФНО-R)* [126, 127]. Лекарственные средства и их метаболиты, патогенные микроорганизмы и другие триггеры стимулируют продукцию кератиноцитами лиганда апоптоза, известного как *CD95 (FasL)* лиганд. *FasL* относится к семейству *ФНО (ФНО-α, лимфотоксин, лиганды CD30, CD40, CD27, TRAIL)* и может существовать в клеточносвязанной и растворимой (тример) формах [128]. Вопрос о роли растворимой формы *FasL (sFasL)* в патогенезе ССД – ТЭН является дискуссионным [7]. Некоторые авторы отмечают увеличение уровней *sFasL* в сыворотке крови пациентов с ССД – ТЭН, предшествующее массивному апоптозу кератиноцитов и распространенной эксфолиации эпидермиса [129, 130]. Установлено, что при ТЭН в эпидермисе повышена экспрессия фактора некро-

за опухоли-альфа (*ФНО-α*). *ARO-1/Fas (CD95)* экспрессируется на клетках многих типов, в том числе на кератиноцитах, а *FasL* – в основном на активированных *T*-лимфоцитах. Экспрессия *Fas* на лимфоцитах увеличивается под влиянием *ИЛ-2* и интерферона- γ , а *FasL* – при стимуляции антигеном.

Внеклеточные участки рецепторов смерти взаимодействуют с тримерами лигандов, которые тримеризуют, т. е. «сшивают» 3 молекулы рецептора. Активированный таким образом рецептор взаимодействует с соответствующим внутриклеточным адаптером. Для рецептора *CD95(Fas/APO-1)* адаптером является *FADD* (от англ. *Fas-associated DD-protein* – «белок, взаимодействующий с доменом смерти *Fas*-рецептора»). Для рецептора *ФНО-1* адаптером является *TRADD* (от англ. *TNFR1-associated DD-protein* – «белок, взаимодействующий с доменом смерти *ФНО-1*-рецептора»). Адаптер, ассоциированный с рецептором смерти, вступает во взаимодействие с эффекторами – прокаспазами, являющимися неактивными предшественниками протеаз из семейства иницирующих каспаз. В результате цепочки взаимодействия «лиганд – рецептор – адаптер – эффектор» формируются агрегаты, в которых происходит активация каспаз. Эти агрегаты называют апоптосомами, или апоптозными шаперонами. Примером апоптосомы может служить комплекс *FasL-Fas-FADD*-прокаспазы-8, в котором активируется каспаза-8. Активированные иницирующие каспазы участвуют в активации эффекторных каспаз. Одна из основных функций последних заключается в прямом и опосредованном разрушении клеточных структур. Подвергаются гидролизу белки ядерной ламинаы, разрушается цитоскелет, расщепляются белки, регулирующие клеточную адгезию.

Другой важной функцией эффекторных каспаз является инактивация белков, блокирующих апоптоз. В частности, расщепляется ингибитор *DFF* (англ. *DNA fragmentation factor* – «фактор фрагментации ДНК»), препятствующий активации апоптозной ДНКазы *CAD* (англ. *caspase-activated DNase* – «ДНКазы, активируемая каспазами»). Разрушению подвергаются и антиапоптозные белки семейства *Bcl-2*. Наконец, в результате действия

эффекторных каспаз происходит диссоциация регуляторных и эффекторных доменов, участвующих в репарации ДНК, мРНК-сплайсинга и ДНК-репликации [123]. Результатом вышеописанных процессов вне зависимости от первоначального иницирующего воздействия является деградация клетки путём фрагментации на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. На молекулярном уровне одним из последствий апоптоза является фрагментация ДНК с участием нуклеаз.

Некоторые авторы придают определяющее значение в патогенезе ССД – ТЭН цитотоксическим механизмам. Они рассматривают заболевание как специфическую реакцию гиперчувствительности к лекарственным средствам, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами [131–133]. Предполагается ведущая роль последних в индукции апоптоза кератиноцитов в начальной фазе. Доказано, что цитотоксические Т-лимфоциты способны не только активировать *Fas*-рецептор, но и секретировать перфорин вблизи мембраны клетки. Полимеризуясь, перфорин образует трансмембранные каналы, через которые внутрь клетки поступают лимфотоксин-альфа и смесь сериновых протеаз – гранзимов. В свою очередь, гранзим В активирует каспазу-3 и запускается весь каспазный каскад. Основная роль в развитии данного механизма принадлежит Т-лимфоцитам с фенотипами *CD4⁺* и *CD8⁺*, продуцирующим цитотоксические медиаторы [48]. С помощью Т-клеточного рецептора они распознают чужеродный антиген на поверхности кератиноцитов. Цитотоксический эффект обусловлен белком перфорином и *CD95/CD95L* взаимодействием на поверхности клетки-мишени. Специфическая цитотоксичность регулируется антигензависимым локальным продуцированием цитокинов интерферона- γ и *ФНО*. Установлено, что половина интерферонположительных цитотоксических лимфоцитов способна продуцировать также *ФНО*. При взаимодействии специфического Т-клеточного рецептора с соответствующим антигеном на поверхности клетки-мишени и усилении этого взаимодействия адгезивной молекулой *CD8* и/или *CD4* происходит

впрыскивание перфорина и разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген [124, 134].

Обсуждается потенциальная роль в механизме развития ССД – ТЭН гиперпродукции *T*-клеток и/или макрофагов, продуцирующих цитокины, способные индуцировать процесс апоптоза [135].

В последние годы получены убедительные доказательства вклада в патогенез ССД – ТЭН катионного цитолитического белка гранулизина, секретируемого цитотоксическими *T*-клетками и естественными киллерами. Некоторые зарубежные авторы позиционируют его в качестве ключевой молекулы, ответственной за индукцию массивного апоптоза кератиноцитов при токсическом эпидермальном некролизе [136]. Уровень гранулизина в сыворотке крови пациентов с ССД – ТЭН значительно выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с другими кожными проявлениями лекарственной аллергии (не сопровождающимися эксфолиацией эпидермиса). В связи с этим R. Abe et al. (2009) предлагают рассматривать гранулизин как маркер ССД – ТЭН и рекомендуют использовать его уровни для подтверждения диагноза [130]. Выявлена также прямая корреляция между уровнем гранулизина в сыворотке крови и тяжестью течения ССД – ТЭН.

Процесс апоптоза при ССД – ТЭН может быть блокирован белками-ингибиторами, что предотвращает дальнейшую эксфолиацию эпидермиса, уменьшает риск септических осложнений и увеличивает выживаемость пациентов. Это обосновывает целесообразность внедрения в протоколы лечения пациентов с данной патологией фармакологических средств, содержащих блокирующие антитела (внутривенные иммуноглобулины, анти-*Fas*, анти-*ФНО*).

5. ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерными гистологическими признаками ССД – ТЭН являются некроз всей толщи эпидермиса с отслоением его от дермы и образование субэпидермальных пузырей [107, 137]. Дерма в очагах поражения чаще интактная либо вовлечена в патологический процесс в минимальной степени. Могут наблюдаться ее отек и лимфоцитарная инфильтрация, особенно в области перехода эпидермиса в дерму и вокруг сосудов дермы. В составе клеточного инфильтрата при ССД – ТЭН обнаруживаются макрофаги и дендроциты, обладающие выраженной *ФНО-α*-иммунореактивностью [138]. Отмечается экстравазация эритроцитов, в глубоких слоях эпидермиса – вакуольная дегенерация.

Гистологическая картина ССД – ТЭН характеризуется некрозом кератиноцитов базального слоя эпидермиса. В норме их митотическая активность обеспечивает формирование вышележащих структур эпидермиса. В очагах поражения кожи может наблюдаться некроз как отдельных кератиноцитов, так и частичный либо полный некроз всей толщи эпидермиса, в тяжелых случаях сопровождающийся гибелью волосяных фолликулов и повреждением выводных протоков потовых желез [137]. Отличительной чертой гистологической картины является минимальная активность воспаления. Исследование биоптатов кожи методом прямой иммунофлюоресценции демонстрирует отрицательный результат, что свидетельствует об отсутствии отложения иммунных комплексов в коже при ССД – ТЭН [13].

D. A. Wetter et al. (2010) провели сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов кожи пациентов с ССД – ТЭН, индуцированным лекарственными средствами и патогенными микроорганизмами (*M. pneumoniae*) [139]. При ССД – ТЭН, ассоциированном с лекарственными средствами, в составе клеточного инфильтрата преобладают лимфоциты, а также присутствуют единичные нейтрофилы, плазматические клетки и эозинофилы. Последние обнаруживаются в виде еди-

нических клеток и значительных скоплений. Для ССД – ТЭН, индуцированного микоплазменной инфекцией, характерна лимфоцитарная инфильтрация дермы, в поле зрения редко встречаются единичные эозинофилы.

В тяжелых случаях при патоморфологическом исследовании выявляется фибриноидный некроз в желудке, селезенке, трахее и бронхах.

6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хотя синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз рассматриваются в настоящее время как клинические варианты единого патологического процесса, различающиеся размерами площади отслоения эпидермиса и, соответственно, тяжестью течения и прогнозом, в отечественной и зарубежной медицинской литературе описаны некоторые особенности клинических проявлений ССД и ТЭН. В обобщенном виде они представлены в настоящей главе.

6.1. Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)

Выделяют 3 периода (фазы) клинического течения синдрома Стивенса-Джонсона: 1) продромальный период; 2) период разгара болезни (острая фаза); 3) период выздоровления.

ПРОДРОМАЛЬНЫЙ ПЕРИОД. АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ И ЖАЛОБЫ ПАЦИЕНТА

В типичных случаях манифестации ССД предшествует картина острого респираторного заболевания с признаками поражения верхних дыхательных путей. Это гриппоподобный продромальный период, длящийся от одних суток до двух недель. В течение данного периода возможны неспецифические симптомы: лихорадка, боли в горле, озноб, головная боль, недомогание. У части пациентов могут наблюдаться рвота и диарея. Кожа и слизистые оболочки поражаются внезапно. Зуд не характерен или слабый. В подавляющем большинстве случаев манифестация клинических проявлений ССД сопровождается фебрильной лихорадкой. Длительная лихорадка и ее нарастание или ухудшение локальных изменений со стороны кожи, слизистых оболочек и внутренних органов дают основание предполагать наличие септических осложнений.

ПЕРИОД РАЗГАРА БОЛЕЗНИ (ОСТРАЯ ФАЗА). РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Кожа. Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Сыпь, как правило, распространенная, но может ограничиваться одной или несколькими областями тела. Вначале она располагается на лице, груди, в проксимальных отделах верхних конечностей, затем распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, нижние конечности, половые органы, кисти, стопы. На коже появляются отечные, резко ограниченные крупные пятна или плоские папулы розово-красного цвета, возможна диффузная эритема. Иногда возникают уртикарные элементы. Субъективно отмечается жжение, зуд не характерен.

Распространенные багрово-синюшные или эритематозные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи, имеющие две зоны цвета, – важный диагностический критерий ССД. Типичные мишеневидные элементы, имеющие 3 зоны цвета, при ССД отсутствуют. В течение нескольких часов на поверхности пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов возникают пузыри и пузырьки, заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Пузыри имеют разную величину. Крупные пузыри дряблые, тонкостенные, с вялой покрывкой, местами сливаются друг с другом. Буллезные и везикулезные элементы могут располагаться на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках. Нередко пузыри характеризуются групповым расположением. Они быстро вскрываются, в результате чего обнажается дерма и на месте пузырей образуются обширные болезненные эрозии. Высыпания появляются волнообразно, с интервалом в несколько дней. При отсутствии патогенетической терапии они могут продолжаться в течение 2–4 нед. Площадь отслоения эпидермиса при ССД не превышает 10 % поверхности тела. В связи с утратой барьерной функции кожи в очагах поражения резко возрастает риск бактериального инфицирования и возникает угроза сепсиса.

Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, чаще всего естественных выходных отвер-

стей: полости рта, глаз, мочеполовой системы, ануса. Классическая триада включает поражение глаз (конъюнктивит), половых органов (баланит, вульвовагинит), полости рта (стоматит). По тяжести и обширности эрозивное поражение слизистых оболочек при ССД часто выступает на первый план.

Слизистая оболочка полости рта. Поражение слизистой оболочки полости рта – обязательный признак ССД. Высыпания чаще локализуются на губах, в преддверии рта, на слизистой оболочке щек, небе. Внезапно появляются разлитая эритема, отек и возникают тонкостенные пузыри, заполненные серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Пузыри быстро вскрываются и на их месте образуются обширные болезненные эрозии. Последние могут сливаться и захватывать всю слизистую оболочку полости рта и губы. В некоторых случаях наблюдается кровоточащее эрозивное поражение задней стенки глотки, небных дужек и даже гортани. Отмечается выраженная саливация. Полость рта и язык представляют собой сплошную кровоточащую раневую поверхность, покрытую желтовато-серым налетом, состоящим из омертвевшего эпителия. При снятии налета легко возникает кровотечение. Язык отечный. Губы опухшие, покрыты массивными кровянистыми корками и отторгающимися некротическими массами. При бактериальном инфицировании корки приобретают грязно-серый цвет. Рот открывается с трудом. Поражение слизистой оболочки полости рта в виде пузырей и эрозий может быть настолько тяжелым, что пациенты не могут пить, принимать пищу, разговаривать.

В патологический процесс может вовлекаться слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта. При эрозивном поражении слизистой оболочки пищевода в последующем формируются стенозы. В педиатрической литературе описан ССД с вовлечением дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта у 8-летней девочки [140]. Имеется также сообщение о манифестации ССД с необычной локализацией повреждений, развившихся спустя 4 нед после начала приема фенитоина, у 17-летнего юноши [141]. Наряду с типичными проявлениями со

стороны кожи, глаз и слизистой оболочки полости рта у пациента отмечались кровавая диарея и синдром мальнутриции, свидетельствовавшие о поражении кишечника. Колоноскопия, выполненная с диагностической целью, подтвердила наличие прогрессирующего развивающегося колита.

Глаза. Симптомы поражения глаз в период разгара ССД наблюдаются почти у всех (98 %) пациентов [142]. В патологический процесс вовлекаются конъюнктивы век и глазного яблока, кожа и ресничные края век, роговица, реже – радужная оболочка [143, 144].

В большинстве случаев поражение соединительнотканной оболочки глаз протекает в форме катарального, реже – гнойного конъюнктивита. Заболевание характеризуется жжением, слезотечением, прозрачным или слизисто-гнойным отделяемым из глаз. Конъюнктивы резко гиперемированы, набухают, теряют прозрачность, нарушается рисунок мейбомиевых желез. Выражена конъюнктивальная инъекция сосудов, которая уменьшается по направлению к роговице. Веки резко отечны, склеены обильным гнойно-кровянистым экссудатом. Края век утолщены, у основания ресниц появляются гнойные корочки (блефароконъюнктивит).

В тяжелых случаях развивается мембранозный или псевдомембранозный конъюнктивит [145]. При осмотре в нижних конъюнктивальных сводах выявляются обильные наложения в виде пленок светло-желтого или серовато-белого цвета. При вывороте верхнего века также обнаруживаются пленки, адгезированные с конъюнктивой. Мембранозный конъюнктивит при ССД сопровождается очаговым некрозом конъюнктивы с последующим развитием фиброза. Патологические изменения конъюнктивы сочетаются с буллезным поражением кожи и слизистой оболочки полости рта, протекающим с образованием на губах массивных геморрагических корок. Мембранозный конъюнктивит характеризуется длительным течением (5–6 нед и более). В последующем он приводит, как правило, к формированию симблефарона, что может явиться причиной обструкции добавочных слезных желез и формирования ретенционных слезных кист [146]. Вы-

раженное воспаление конъюнктивы с вовлечением в патологический процесс ресничных краев век, деструкцией и рубцовыми изменениями обуславливают нарушение архитектоники, проявляющееся заворотом век и неправильным ростом ресниц (трихиаз, дистихиаз) [13].

Псевдомембранозная пленка при конъюнктивитах состоит из фибринозного налета, свободно прилежащего к поверхности конъюнктивы и легко снимающегося ватой. Наложения некротических масс требуют ежедневного гигиенического ухода за глазами, регулярного промывания их изотоническим раствором хлорида натрия и применения топических антибактериальных средств для предотвращения прогрессирования бактериальных осложнений.

Наряду с конъюнктивой век и глазного яблока в период разгара ССД в процесс часто вовлекается роговая оболочка (кератоконъюнктивит). Клиническая картина дополняется корнеальным синдромом: светобоязнью, блефароспазмом, ощущением дискомфорта, болью, усилением слезотечения. Наблюдается выраженная перикорнеальная инъекция, роговица утрачивает блеск и зеркальность, изменяется ее прозрачность. Свежий инфильтрат имеет сероватую или желтоватую окраску, расплывчатые контуры, шероховатую поверхность, в него могут вращаться сосуды. Исходом инфильтрата является васкуляризованное бельмо, являющееся причиной стойкого понижения центрального зрения. Воспаление роговицы в острую фазу ССД нередко сопровождается нарушением целостности ее эпителия. Происходит поверхностное или глубокое изъязвление роговой оболочки с последующим рубцеванием [147]. Возможна перфорация язвы роговицы. При подозрении на деструктивные изменения роговицы осмотр с помощью щелевой лампы производят после предварительного окрашивания флуоресцеином. Метод позволяет выявить даже незначительные дефекты роговой оболочки [145]. Образование некротических наложений в острую фазу ССД свидетельствует о воспалении высокой интенсивности и служит показанием для активного лечения конъюнктивита и кератита, позволяющего снизить риск тяжелых осложнений.

При значительном эпителиальном дефекте роговицы, рас-

пространяющемся за пределы лимба, полностью поражается лимбальный эпителий, содержащий стволовые клетки [148]. Лимбальная недостаточность сопровождается формированием персистирующей эрозии роговицы с явлениями хронического стромального воспаления, васкуляризацией роговицы и нарастанием на нее конъюнктивального эпителия (конъюнктивализация) [145, 148].

Распространение воспалительного инфильтрата на средние и глубокие слои роговицы обуславливает вовлечение в патологический процесс сосудистого тракта. Наиболее характерно развитие передних увеитов (ирит, иридоциклит). Воспаление радужной оболочки и ресничного тела проявляется преципитатами на задней поверхности роговицы, помутнением влаги передней камеры, изменением цвета и нечеткостью рельефа радужки, ареактивным миозом и неправильной формой зрачка. Возникает опасность формирования задних синехий – сращений зрачкового края и задней поверхности радужки с передней капсулой хрусталика.

Слизистая оболочка мочеполовой системы. В острую фазу ССД у детей часто вовлекается в патологический процесс слизистая оболочка мочеполовой системы. У пациентов с поражением уrogenитального тракта наблюдаются дизурические расстройства, обусловленные эрозивным поражением слизистой оболочки мочевого пузыря и/или уретры. Одной из характерных жалоб является неспособность самостоятельно помочиться. У девочек в период разгара болезни могут отмечаться кровотечения из мочевого пузыря. В связи с нарушением целостности эпителиального барьера существует высокий риск инфицирования мочевыводящих путей. У мальчиков после заживления эрозий слизистой оболочки уретры возможно формирование стриктур. Следствием баланопостита нередко является фимоз.

Поражение половых органов при ССД протекает у девочек в виде эрозивного вульвита (чаще) или вульвовагинита, у мальчиков – в виде баланита или баланопостита. В патологический процесс может вовлекаться аногенитальная область с образованием болезненных эрозий ануса, вульвы и влагиалища. Эрозивные изменения слизистой оболочки влагиалища у девочек сопровож-

даются, как правило, скудной симптоматикой на фоне видимых нарушений целостности кожи, слизистой оболочки полости рта и глаз. После заживления эрозий могут образовываться синехии, приводящие к сужению просвета влагалища.

Течение ССД сопровождается также неспецифической симптоматикой: лихорадкой, тахикардией, гипотензией. Типичными симптомами являются кашель с отхождением густой гнойной мокроты, головная боль, артралгии. В тяжелых случаях возможны нарушение сознания, приступы судорог, кома, обусловленные тяжелыми водно-электролитными нарушениями. При повторном воздействии причинно-значимого лекарственного средства возможен рецидив болезни с прогрессирующим отслоением эпидермиса и появлением свежих буллезных элементов на коже и слизистых оболочках. В литературе имеются данные о том, что синдром Стивенса-Джонсона, ассоциированный с микоплазменной инфекцией, протекает менее тяжело по сравнению с лекарственноиндуцированным ССД [139].

Приводим клиническое наблюдение случая ССД, развившегося у ребенка первого года жизни на фоне противосудорожной терапии.

Пациент М., возраст 10 мес., поступил на плановую госпитализацию в МОДКБ 01.06.2009 г. с диагнозом: Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез, III степени тяжести, задержка общего развития. Эпилептический синдром с наличием генерализованных серийных миоклонических приступов. Косоглазие сходящееся, содружественное.

Ребенок от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды преждевременные, на 33-й нед, осложненные (центральное предлежание плаценты). Родился в асфиксии, в связи с тяжестью состояния на вторые сутки переведен в отделение реанимации. Масса тела при рождении 2080 г, рост 47 см. В течение 9 сут находился на ИВЛ. Выписан из стационара в возрасте 1 мес. Отец здоров, у матери хроническая почечная недостаточность, единственная почка.

Ребенок состоит на диспансерном учете у врача-невролога по поводу детского церебрального паралича. В течение месяца до настоящей госпитализации отмечались частые миоклонические приступы. Противосудорожное лечение не получал.

При поступлении масса тела 8800 г, рост 73 см. Состояние ребенка удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледной окраски. Слизистые оболочки розовые, без видимых патологических изменений. В легких

дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см.

С 01.06.09. назначен депакин в суточной дозе 100 мг в 2 приема. Однако судорожный синдром повторялся, поэтому 06.06.09. разовая и суточная дозы были удвоены, а с 11.06.09. суточная доза была увеличена до 300 мг (в 3 приема). Несмотря на увеличение дозы до 34 мг/кг в сут, миоклонические припадки сохранялись. Периодически их частота достигала 7 раз в сут. При осмотре 19.06.09. врачом-неврологом принято решение увеличить дозу депакина до 400–450 мг в сут в 3 приема (45–50 мг/кг в сут).

Справка. Депакин (МНН – Вальпроевая кислота) относится к стимуляторам ГАМКергических процессов. Являясь ингибитором ГАМК-трансферазы, повышает содержание ГАМК в центральной нервной системе, что обуславливает снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон головного мозга. Является противосудорожным средством широкого спектра действия. Начальная терапевтическая доза для детей – 15 мг/кг в сут, затем ее еженедельно повышают на 5–10 мг/кг до достижения эффекта (при необходимости до 20–50 мг/кг в сут).

Через 3 нед от начала приема депакина, 21.06.09. к вечеру состояние ребенка внезапно ухудшается. Развивается лихорадка до 38° С. В естественных складках кожи (за ушами, в паховых областях) появляется эритематозная пятнистая сыпь. В течение последующих суток она распространяется на лицо, грудь, живот, заднюю поверхность туловища, верхние и нижние конечности, половые органы.

При осмотре врачом 23.06.09. общее состояние тяжелое. Тяжесть обусловлена нарастающей интоксикацией, лихорадкой 38,4° С и отрицательной динамикой кожного процесса. На лице, туловище, конечностях яркая эритематозная сливная пятнистая сыпь. Сгущение элементов сыпи в подмышечных впадинах, паховых складках и верхней трети бедер. На фоне эритематозных пятен множественные везикулезные и буллезные элементы диаметром 0,5–1,0 см и более, склонные к слиянию. В области груди, в паховых складках, на коже правого бедра на месте лопнувших пузырей эрозии, покрытые геморрагической корочкой. На стопах и ладонных поверхностях кистей, преимущественно в области возвышения мизинца и на фалангах безымянного пальца и мизинца в центре эритематозных пятен мелкие буллезные элементы. Общая площадь отслоения эпидермиса менее 10 %. Веки отечны, большие справа, кожа век гиперемирована, с цианотичным оттенком. Гнойное отделяемое из глаз. Конъюнктивы век отечны, гиперемированы. Сливные везикулы с эрозиями на губах. На слизистой оболочке щек, мягком и твердом небе множественные эрозии, покрытые рыхлым белесоватым налетом. Головка полового члена отечная, ярко гиперемирована, при ее обнажении видна эрозивная поверхность, покрытая налетом фибрина. Носовое дыхание затруднено, слизистая полости носа гиперемирована, с геморрагическими корками (рис. 2 а – в).



а)



б)



в)



г)



д)



е)



ж)



з)

Рис. 2. Пациент М., 10 мес. Синдром Стивенса-Джонсона

а–д) Эксфолиация эпидермиса на туловище, бедрах, в паховых складках. Распространенная сыпь на лице, груди, животе, верхних конечностях, в подмышечной области и в паховых складках;

е) Эритематозные пятна на ладонной поверхности правой кисти, преимущественно в области возвышения мизинца и на фалангах безымянного пальца и мизинца, в области возвышения большого пальца, в центре пятен – везикулезные и мелкие буллезные элементы;

ж) Веки отечны, больше справа. Кожа век гиперемирована, с цианотичным оттенком. Гнойное отделяемое из глаз. Сливные везикулы с эрозиями на губах, кайма губ ярко-красная. В полости носа – геморрагические корки.

з) Головка полового члена и крайняя плоть отечные, ярко гиперемированы, при обнажении головки видны эрозии, покрытые налетом фибрина (баланопостит).

В легких дыхание проводится по всем полям, пуэрильное. Частота дыханий 36 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 140 в 1 мин. Живот мягкий, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

Общий анализ крови от 23.06.09: лейкоциты $15,4 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 29 %, сегментоядерные 35 %, эозинофилы 0 %, лимфоциты 22 %, моноциты 14 %, эритроциты $4,36 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 148 г/л, цветовой показатель 1,0, гематокрит 0,39 л/л, тромбоциты $264 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 17 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 23.06.09: общий белок 53,2 г/л, мочевины 3,37 ммоль/л, креатинин 0,015 ммоль/л, АлАТ 11 U/l, АсАТ 22 U/l, глюкоза 5,88 ммоль/л, билирубин общий 5,8 мкмоль/л, калий 4,2 ммоль/л, натрий 147 ммоль/л, кальций 1,03 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 23.06.09: цвет соломенно-желтый, слабомутная, относительная плотность 1,010 кг/л, реакция нейтральная, белок 0,33 г/л, глюкоза слабоположительная, в полях зрения эпителий плоский 1–2, лейкоциты 6–9, эритроциты неизменные 2–4.

Коагулограмма от 23.06.09: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 72,2 с, протромбиновое время (ПВ) 24,3 с, тромбиновое время (ТВ) 28,2 с.

Учитывая анамнез болезни (прием депакина в возрастающей дозе), клинические проявления (распространенная эритематозная пятнистая сыпь, буллезное поражение кожи, площадь отслоения эпидермиса менее 10 %, вовлечение слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов), диагностирован синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН). В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Депакин немедленно отменен. С 23.06.09 назначены системные глюкокортикостероиды (солу-Медрол) по 250 мг в течение 3 дней (пульс-терапия), цефтриаксон по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно (23.06 – 29.06), ацикловир 100 мг 3 раза в сутки внутривенно (24.06 – 26.06). Начата инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы). Антисептическая обработка кожи 0,05 % раствором хлоргексидина. Инстилляциии в конъюнктивальный мешок обоих глаз капель ципрофлоксацина, левомицетина, софрадекса. Мазь левомеколь на турундах в носовые ходы. Облепиховое масло, затем паста дентальная солкосерил на область афт слизистой оболочки полости рта. Несмотря на проводимое лечение, на коже лица, туловища, конечностей появляются свежие везикулезно-буллезные элементы с тенденцией к сливанию. Назначен веноиммун по 25 мл в сутки внутривенно (25.06 – 26.06).

В динамике в анализе крови от 24.06.09: глюкоза крови 7,57 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 27.06.09: относительная плотность 1,003 кг/л, белок 0,033 г/л, глюкоза отсутствует, эпителий плоский единичный, лейкоциты 2–4, эритроциты неизмененные единичные в полях зрения.

Коагулограмма от 25.06.09: АЧТВ 19,2 с, ПВ 9,9 с, ТВ 20,7 с.

Общий анализ крови от 30.06.09: лейкоциты $20,4 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты 3 %, юные 2 %, палочкоядерные 6 %, сегментоядерные 24 %, эозинофилы 0 %, лимфоциты 47 %, моноциты 18 %, эритроциты $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 117 г/л, цветовой показатель 0,85, гематокрит 0,38 л/л, тромбоциты $309 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 16 мм/ч.

Мазок с кожи на патогенную микрофлору и чувствительность к антибиотикам от 23.06.09: выделены штаммы *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, имипенему.

Мазок с кожи на патогенную микрофлору и чувствительность к антибиотикам от 30.06.09: выделены штаммы *Staphylococcus hominis*, чувствительные к ципрофлоксацину, линезолиду, ванкомицину.

Мазок со слизистой оболочки полости рта от 07.07.09: выделены штаммы *Candida albicans*.

М-эхоЭГ от 02.06.09: Эхографических данных, указывающих на смещение срединных структур головного мозга, внутричерепную гипертензию и гидроцефалию, не выявлено.

УЗИ головного мозга от 05.06.09: Минимальное расширение переднего субарахноидального пространства, конвекса и передних рогов боковых желудочков. Субэпендимальная киста 3,5 мм слева.

ЭЭГ от 09.06.09: локальной и пароксизмальной патологической активности не выявлено.

КТ головного мозга от 15.06.09: Признаки минимальной открытой смешанной гидроцефалии.

На фоне проводимой терапии удается достичь стабилизации кожного

процесса, но состояние ребенка остается тяжелым. 27.06.09 на коже появляются единичные свежие везикулезные и мелкие буллезные высыпания. С 28.06.09 назначен дексаметазон 4 мг 3 раза в сут внутривенно, с 29.06.09 ребенок переведен на пероральный прием преднизолона в суточной дозе 7,5 мг. В течение недели отмечается регресс элементов сыпи с последующей пигментацией, подсыхание корочек, но сохраняются явления хейлита. Учитывая стабильность состояния и отсутствие показаний для дальнейшей интенсивной терапии, ребенка переведен 29.06.09 из отделения реанимации в отделение для детей грудного возраста.

08.07.09 появляются единичные свежие везикулезные элементы на внутренней поверхности бедер с быстрой обратной динамикой. В течение всего периода пребывания в стационаре пациент находится под динамическим наблюдением невролога. С 22.06.09 по 06.07.09 судороги не наблюдались. Единичные миоклонические приступы стали регистрироваться с 07.07.09, поэтому ребенку назначен конвульсофин по ¼ таблетки с постепенным повышением дозы при условии непрерывного врачебного наблюдения в течение суток.

При осмотре 16.07.09 в области бедер, плечевых суставов, груди сохраняется очаговая гиперемия, на месте бывших высыпаний пигментация кожи. Единичные мелкие буллезные элементы на подошвенной поверхности стоп. На туловище, ладонях эрозии в стадии эпителизации. На губах единичные мелкие трещины.

Общий анализ крови от 16.07.09: лейкоциты $9,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 0 %, сегментоядерные 28 %, эозинофилы 4 %, лимфоциты 63 %, моноциты 5 %, эритроциты $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 111 г/л, цветовой показатель 0,82, гематокрит 0,37 л/л, тромбоциты $323 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 7 мм/ч.

Общий анализ мочи от 16.07.09: удельный вес 1010, белок отсутствует, глюкоза отсутствует, в полях зрения эпителий плоский 2–3, эпителий переходный 0–2, лейкоциты 1–3, эритроциты неизменные единичные, фосфаты ++.

Выписан домой 18.07.09. на 28-й день от момента манифестации синдрома Стивенса-Джонсона в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжить прием конвульсофина по схеме, диакарб, преднизолон 0,005 г по ¼ таблетки 1 раз в день в течение 7 дней с последующей отменой.

Данный пример наглядно демонстрирует тяжесть и волнообразность течения синдрома Стивенса-Джонсона у ребенка первого года жизни. Для прерывания патологического процесса потребовались системные глюкокортикостероиды в сверхвысоких дозах (пульс-терапия), ВВИГ в высоких дозах и поддерживающая

терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут перорально с постепенной отменой.

ПЕРИОД ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

При благоприятном исходе заболевания примерно через одну неделю после начала высыпаний начинается реэпителизация кожного покрова. Этот процесс может продолжаться до двух-трех недель [19, 149]. Для восстановления целостности слизистых оболочек требуется, как правило, большой промежуток времени. У части пациентов в отдаленный период развиваются поздние осложнения, приводящие к косметическим дефектам и/или нарушению функции органов и систем. На месте буллезных высыпаний появляется диспигментация кожи, возможен гипогидроз, в тяжелых случаях формируются рубцы. Заживление эрозий слизистой оболочки уретры у мальчиков нередко сопровождается образованием стриктур и, как следствие, обструкцией мочевыводящих путей. В результате тяжелого поражения органа зрения возникают отдаленные осложнения, нередко требующие хирургического вмешательства.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Диагностика ССД в острую фазу базируется на клинических проявлениях. Мы разделили критерии диагноза на основные и дополнительные. Основные диагностические критерии ССД – размер площади отслоения эпидермиса плюс характер элементов сыпи [4]. Для определения площади отслоения эпидермиса учитывают поверхность, занятую пузырями, и эрозивную поверхность, образовавшуюся в результате вскрытия пузырей. Обширные эрозии одной или нескольких слизистых оболочек также являются одним из клинических проявлений «малой формы» ТЭН [150]. По данным большинства исследователей, при ССД в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки, как минимум, двух органов [13, 151]. Однако не выявлена ассоциация между распространенностью и тяжестью поражения слизистых оболочек и размером площади отслоения эпидермиса [4]. В связи с этим ни количество и размер эрозий, ни число вовлечен-

ных в патологический процесс слизистых оболочек не относятся к основным диагностическим критериям ССД.

Дополнительные критерии имеют вспомогательное значение и могут представлять диагностическую ценность только в совокупности с основными критериями.

Основные диагностические критерии ССД

- Площадь отслоения эпидермиса менее 10 % поверхности тела.
- Характер элементов сыпи: распространенные багрово-свищные или красные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы.

Пузыри и пузырьки на коже появляются на фоне пятнистой сыпи или в центральной зоне плоских атипичных мишеневидных элементов [152]. Типичные мишеневидные элементы, имеющие три зоны цвета, при ССД отсутствуют. Неспецифические первичные элементы сыпи развиваются в мишеневидные элементы в течение 24–48 ч [107]. Площадь эксфолиации эпидермиса достигает максимума в течение нескольких дней от момента манифестации клинических проявлений. В связи с этим в течение первых 1–2 сут может быть установлен только предварительный диагноз ССД. Точный диагноз формулируется после стабилизации процесса и прекращения новых высыпаний [13]. Минимальный промежуток времени, необходимый для постановки окончательного клинического диагноза ССД с указанием площади отслоения эпидермиса, составляет 72 ч.

Дополнительные критерии

- Фебрильная лихорадка.
- Выраженная интоксикация.
- Результаты биопсии кожи.

Биопсия кожи не является неотложной диагностической процедурой, так как диагноз базируется, как правило, на клинических симптомах. В сомнительных случаях биопсия кожи позволяет осуществить дифференциальную диагностику с другими

заболеваниями, сопровождающимися отслоением эпидермиса. Для ССД характерны субэпидермальное расположение пузырей, некроз отдельных кератиноцитов или всей толщи эпидермиса с последующим отслоением от дермы, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в поверхностных слоях дермы [107, 137]. Отличительной особенностью гистологической картины является минимальная активность воспаления [13].

Лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ССД, до сих пор не существует. В периферической крови нередко выявляется лейкоцитоз. Высокий лейкоцитоз служит вероятным признаком септических осложнений.

6.2. ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ

Выделяют 3 периода (фазы) клинического течения ТЭН: 1) продромальный период; 2) период разгара (острая фаза); 3) период выздоровления.

ПРОДРОМАЛЬНЫЙ ПЕРИОД.

АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ И ЖАЛОБЫ ПАЦИЕНТА

Наибольший риск лекарственноиндуцированного ТЭН регистрируется в течение нескольких первых недель от начала терапии. По результатам европейского многоцентрового контролируемого исследования, в 85–100 % случаев ССД – ТЭН развивается в течение первых 8 нед лечения. Средняя продолжительность промежутка (в виде медианы и интерквартильного размаха) между началом приема лекарственного средства и манифестацией ТЭН составляет для карбамазепина 15 дней (12–20), фенитоина – 24 дня (16–33), фенобарбитала – 17 дней (9–40), для аллопуринола – 20 дней (14–32) [42]. По истечении 8 нед от начала терапии риск лекарственноиндуцированного ССД – ТЭН значительно снижается вплоть до признания его несущественным.

В то же время A. Ngan et al. (2003) отмечают, что латентный период ТЭН колеблется от 4 нед при приеме антибиотиков до 8 нед при лечении противосудорожными средствами [13].

В большинстве случаев промежутки времени между началом приема «виновного» лекарственного средства и клинической манифестацией ССД – ТЭН варьируется от 4 до 28 дней, составляя в среднем 1–3 нед [13, 17, 42]. По некоторым данным, этот период может укорачиваться до одного дня или удлиняться до 14 дней [152].

Для продромального периода ТЭН характерны гриппоподобные симптомы в виде недомогания, лихорадки, артралгий, миалгий. Возможны другие неспецифические симптомы: головная боль, кашель, ринит, боли в горле, снижение аппетита, тошнота или рвота в сочетании с диареей или без нее, конъюнктивит, кожный зуд.

Поражение кожи и слизистых оболочек возникает внезапно, сопровождается высокой лихорадкой. Зуд не характерен. Основная жалоба, которую предъявляют пациенты в период разгара болезни, – мучительная боль, ассоциированная с массивным отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий.

ПЕРИОД РАЗГАРА БОЛЕЗНИ (ОСТРАЯ ФАЗА).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ТЭН в острой фазе (8–12 дней) включает персистирующую лихорадку, обширный эпидермальный некролиз и эксфолиацию эпидермиса, поражение слизистых оболочек многих органов и систем.

Кожа. Началом заболевания примерно в 90 % случаев является поражение конъюнктивы, слизистых оболочек полости рта, носа, гениталий [17]. Манифестация кожного процесса проявляется болезненными, жгучими кореподобными или багрово-синюшными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз, быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация высыпаний – туловище (в проекции рукоятки грудины) и лицо, хотя они имеют распространенный характер и могут наблюдаться даже на ладонях

и подошвах, но никогда на волосистой части головы [17]. Иногда заболевание начинается с диффузной кожной эритемы, быстро прогрессирующей в течение 1–2 сут до обширного эпидермального некролиза.

В течение нескольких часов (иногда – даже минут) после возникновения высыпаний начинается отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму, в результате чего образуются обширные болезненные эрозии. Массивный некроз эпидермиса с последующим отслоением его от дермы на обширных участках – обязательный морфологический признак ТЭН. Площадь отслоения эпидермиса составляет более 30 % поверхности тела. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к образованию плоских дряблых пузырей с фестончатыми очертаниями, наполненных серозной или серозно-геморрагической жидкостью. Покрышка пузырей морщинистая, вялая. При малейшем надавливании на пузырь его размеры увеличиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии (симптом Асбо-Ханзена). После вскрытия пузырей образуются обширные мокнущие, резко болезненные эрозивные поверхности с обвисшими кусками эпидермиса по краям. Происходит пропотевание значительного количества жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в течение первой недели заболевания потери воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сут. По внешнему виду поражение кожи на спине, животе, ягодицах, бедрах напоминает термический ожог II степени, а эпидермис выглядит, как гофрированная бумага. На мошонке, половом члене, больших и малых половых губах, в области промежности и ануса располагаются обширные багрово-синюшные пятна, иногда с пепельным оттенком, и крупные дряблые пузыри, которые быстро вскрываются и на их месте образуются болезненные эрозии. Прогрессирование кожных высыпаний с отслоением эпидермиса и образованием на месте пятен пузырей наблюдается в течение 3–5 дней, обычно достигая максимума к 4 сут [13, 17]

Для ТЭН характерен положительный феномен Никольского:

а) при потягивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем;

б) при скользящем надавливании на кожу легко происходит отслоение эпидермиса от подлежащей поверхности;

в) при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных между пузырями или эрозиями и даже вдали от них, происходит отслоение эпидермиса.

Отслоившийся эпидермис сначала держится в виде сморщенной пленки на больших участках кожного покрова, затем легко смещается, оставляя болезненные кровотокающие эрозии.

По клиническому течению выделяют ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен [4, 13, 152].

ТЭН с пятнами (с пузырями или без пузырей) характеризуется распространенными багрово-синюшными пятнами или плоскими атипичными мишеневидными элементами. Пятна имеют неправильную форму, разную величину, как правило, сливаются друг с другом. Пузыри располагаются обычно на поверхности пятен, занимая их полностью или частично. Появление распространенных сливающихся багрово-синюшных пятен коррелирует с обширной эксфолиацией эпидермиса и отражает ассоциацию ТЭН с лекарственными средствами. Площадь отслоения эпидермиса превышает 30 %.

ТЭН без пятен представляет собой более редкий вариант тяжелого эпидермального некролиза [4]. Типичный признак – отслоение эпидермиса крупными пластами (рис. 3 а – з). Пятна и мишеневидные элементы сыпи отсутствуют. Площадь отслоения эпидермиса составляет более 10 %.



а)



б)



в)



г)



д)



е)



ж)



з)

Рис. 3. Пациент К., 2 года 6 мес. Токсический эпидермальный некролиз.
64

- а–в) Отслоение эпидермиса пластами на лице, груди, шее;
- г) Отслоение эпидермиса пластами в области локтевого сгиба и на внутренней поверхности правого предплечья;
- д) Обширные эрозии в области правого коленного сустава и голени, обрывки эпидермиса по краям;
- е–ж) Обширные эрозии на тыле стопы и в области обоих голеностопных суставов;
- з) Отслоение эпидермиса пластами в области живота, половых органов, на внутренней поверхности бедер, правом предплечье и кисти. Эрозии в местах отслоения эпидермиса, вульвит.

В патологический процесс при ТЭН вовлекаются многие слизистые оболочки и внутренние органы. Поражение принимает генерализованный характер. Массивное отслоение эпидермиса сопровождается дистрофическими изменениями печени, почек, сердца, кишечника, токсическим поражением костного мозга и нервной системы [13]. Вовлечение в процесс слизистых оболочек различных органов и систем приводит к нарушению их функции. Особенно страдают дыхательная система, глаза, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система. Эрозивное поражение слизистых оболочек часто предшествует эпидермальному некролизу. За 1–3 дня до манифестации кожных повреждений поражается конъюнктура глаз. Возникают изъязвления слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, поэтому пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду.

При ТЭН обычно преобладает поражение кожи. Однако возможны глубокие язвенно-некротические изменения и отслоение слизистых оболочек гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, уретры. В ряде случаев в патологический процесс вовлекаются суставы. Иногда наблюдается выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение ногтевых пластинок на кистях и стопах.

Слизистая оболочка полости рта. На фоне болезненных эритематозных пятен на губах, внутренней поверхности щек и небе в течение нескольких часов образуются крупные дряблые пузыри

с тонкой стенкой и морщинистой поверхностью, местами сливающиеся между собой. Покрышка пузырей легко вскрывается, обнажая обширные эрозивные поверхности с серозным или серозно-кровянистым отделяемым. Десны отечны, болезненны, повышена их кровоточивость. Язык густо обложен грязновато-серым налетом. Характерна выраженная болезненность не только пораженной, но и интактной слизистой оболочки. При тотальном поражении развивается язвенно-некротический стоматит. Губы отечны, покрыты толстыми геморрагическими корками, на месте вскрывшихся пузырей обнаруживаются резко болезненные кровоточащие эрозии с серовато-белыми полосками омертвевшего эпителия.

Другие отделы желудочно-кишечного тракта. Для ТЭН характерно поражение как верхних отделов пищеварительного тракта, так и кишечника, включая прямую кишку и анальную область. Наиболее частыми проявлениями патологии органов пищеварения являются тошнота, рвота, боли в эпигастральной области и/или по ходу кишечника. Отмечается значительное снижение аппетита вплоть до анорексии. Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки полости рта и пищевода обуславливают выраженный болевой синдром и затруднения при глотании. В последующем на месте деструктивных повреждений могут формироваться рубцовые стриктуры пищевода и персистирующие язвы полости рта. В то же время при ТЭН, как правило, отсутствуют проявления паралитической кишечной непроходимости, что обуславливает возможность энтерального питания [153].

Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки тонкого кишечника сопровождается синдромом мальабсорбции, проявляющимся вздутием живота, болью, жидким стулом. В острой фазе ТЭН возможны желудочно-кишечные кровотечения, перфорация стенки желудка или кишки. В тяжелых случаях развивается распространенный некроз кишечника, требующий неотложного хирургического вмешательства [154].

По данным V. Ngan et A. Oakley (2003), у 1/3 пациентов с токсическим эпидермальным некролизом изменены функциональные

печеночные тесты [13]. Наблюдаются гипербилирубинемия, гиперферментемия, гипоальбуминемия. Примерно у 10 % больных развивается классическая картина гепатита с характерными клиническими и биохимическими признаками. R. G. Schlienger et al. (1998) описывают поражение печени в 30 % случаев лекарственноиндуцированного ТЭН [74]. Оно может варьировать от гипербилирубинемии и желтухи до гепатита и даже некроза печени в тяжелых случаях [155–158].

При ТЭН редко вовлекается в патологический процесс поджелудочная железа. Правда, в литературе описан случай острого панкреатита, осложнившего течение ТЭН у пациента с ожогами [159].

Поражение анальной области проявляется эрозиями ануса. В тяжелых случаях образуются перианальные абсцессы, требующие вскрытия и опорожнения.

Глаза. Симптомы поражения глаз наблюдаются при ТЭН примерно в 40–85 % случаев. Нередко они являются причиной тяжелых осложнений, приводящих к инвалидности [145, 160, 161]. Острое воспаление обычно персистирует в течение 2–6 нед. Вовлечение в патологический процесс конъюнктивы век и глазного яблока обуславливает формирование рубцов и спаек, ограничивающих подвижность глазного яблока и приводящих к сужению глазной щели. Исходом глубоких язв роговицы является полная или частичная потеря зрения. Нарушение стабильности слезной пленки в результате патологических изменений конъюнктивы и роговицы приводит к их ксерозу (синдром «сухого глаза»).

Поражение конъюнктивы в период разгара ТЭН варьируется от умеренно выраженного воспаления до язвенно-некротического конъюнктивита. Геморрагический конъюнктивит может быть одним из самых ранних признаков болезни. При персистирующем воспалении конъюнктивы в составе клеточного инфильтрата преобладают *T*-хелперы, что подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе поражения соединительнотканной оболочки глаз. В острой фазе ТЭН наблюдаются застойно-синюшная гиперемия и отек конъюнктивы и кожи век с образованием

пузырей и эрозий, покрытых кровянистыми корками. Слизистая оболочка разрыхленная, с мелкими кровоизлияниями, в области переходных складок и склеры ярко гиперемирована. Пациента беспокоят жжение и светобоязнь. Остатки покрывок пузырей могут прикрывать эрозии, создавая впечатление, что поврежденная поверхность покрыта серовато-белым налетом. «Налет» легко снимается при прикосновении ватным тампоном. В тяжелых случаях развивается мембранозный конъюнктивит с образованием ложных светло-желтых пленок, распространяющихся на роговицу. Пленки сохраняются в течение 5–6 нед, оставляя после себя рубцовые изменения конъюнктивы [142]. Нередко возникают конъюнктивальные синехии. Возможно развитие спаек между конъюнктивой и склерой, сращение конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока (симблефарон). Рубцовые изменения конъюнктивы и ресничных краев век могут приводить к их деформации и трихиазу [13].

Наряду с конъюнктивой в период разгара ТЭН в процесс часто вовлекается роговица (кератоконъюнктивит, кератопухляк). Имеются сообщения о Fas (CD95)-опосредованном апоптозе клеток роговицы у пациентов с ТЭН [162]. Возможно развитие язв роговицы, в отдельных случаях – с угрозой перфорации и опасностью эндофтальмита. Фиброзная ткань, развивающаяся на месте инфильтрации при поражении оптической зоны роговицы, значительно снижает остроту зрения вследствие нарушения прозрачности роговицы и искажения ее формы (сферичности). Помутнения роговицы имеют различную форму, величину и глубину. В большинстве случаев формируются грубые васкуляризованные бельма [142]. Они плохо поддаются консервативному лечению и, как правило, требуют кератопластики или кератопротезирования.

Дыхательная система. Выраженность патологических изменений бронхо-легочного аппарата определяет характер клинических проявлений. Одним из первых симптомов поражения органов дыхания является кашель, обусловленный изъязвлением слизистой оболочки трахеи и бронхов. При обширном эпидермальном некролизе, сопровождающимся некрозом эпителия дыхательных

путей, уже в первые сутки от начала болезни развивается острая гипоксемическая дыхательная недостаточность вследствие отека легких, вызванного повышенной проницаемостью альвеолярного барьера (острый респираторный дистресс-синдром взрослых) [163]. Опосредованное повреждающее действие на эндотелий легочных капилляров оказывают активированные и агрегированные элементы крови. Повреждение затрагивает также альвеолярный эпителий. В результате резко повышается проницаемость легочных капилляров и альвеолярной мембраны для белка, снижается градиент онкотического давления между плазмой и интерстицием и жидкость начинает выходить из сосудистого русла. Развивается сначала интерстициальный, а затем и альвеолярный отек. Из-за повреждения альвеолоцитов II типа снижается продукция сурфактанта и изменяется его состав, что приводит к снижению растяжимости легких. Возникают ателектазы. Значительное снижение диффузионной способности легких обуславливает развитие гипоксемии, на более поздних стадиях – гиперкапнии.

Самым ранним клиническим симптомом острого респираторного дистресс-синдрома является тахипноэ, быстро сменяющееся одышкой. Показатели жизненной емкости легких и PaO_2 снижаются, несмотря на низкое $PaCO_2$. В начальной стадии дистресс-синдрома гипоксемия может быть устранена ингаляцией кислорода, в ответ на которую PaO_2 резко повышается. По мере нарастания отека легких одышка усиливается, появляется цианоз. При аускультации в легких выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. На рентгенограмме грудной клетки отчетливо видны сетчатая перестройка легочного рисунка и обширное затемнение легочных полей из-за интерстициального и альвеолярного отека легких. Жизненная емкость легких еще больше снижается, падает напряжение кислорода в крови. PaO_2 перестает реагировать на ингаляцию кислорода. Дыхательный объем уменьшается, развивается гиповентиляция, повышается $PaCO_2$ и нарастает гипоксемия. Для ее устранения необходима ИВЛ, потребность в которой возникает у 25–50 % пациентов с ТЭН [163].

Прогрессирующие гипоксемия, гиперкапния и метаболический ацидоз являются предикторами неблагоприятного исхода ТЭН [13, 24]. Потребность в интубации трахеи и искусственной вентиляции легких отражает крайнюю степень тяжести поражения бронхо-легочной системы и ассоциируется с высоким риском смертности пациентов.

Избыточное образование слизи и обтурация ею просвета бронхов, угнетение мукоцилиарного клиренса, обусловленное поражением слизистой оболочки дыхательных путей, и неэффективность кашля в связи с резкой болезненностью способствуют развитию пневмонии, которая является частым ранним осложнением ТЭН.

Мочеполовая система. Поражения мочеполовой системы при ТЭН наблюдаются примерно в 50–70 % случаев [164]. В острой фазе болезни пациенты предъявляют жалобы на боли при мочеиспускании вплоть до задержки мочи и анурии. Причиной дизурических расстройств являются эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря и/или мочеиспускательного канала. Следствием обширных эрозий слизистой оболочки могут быть геморрагический цистит и кровотечения из мочевого пузыря.

Слизистая оболочка уретры поражается при ТЭН у детей наиболее часто. Выраженный болевой синдром и обусловленная им невозможность самопроизвольного мочеиспускания требуют катетеризации мочевого пузыря, которая таит в себе опасность распространения инфекции из уретры восходящим путем. Это обусловлено тем, что деструктивные повреждения слизистой оболочки мочевыводящих путей, как правило, сопровождаются их инфицированием. Среди уропатогенных возбудителей лидируют грамотрицательные микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae* [165]. В подавляющем большинстве случаев (80–90 %) при бактериологическом исследовании мочи у детей выявляется кишечная палочка, реже – протей (8 %) и клебсиелла (до 21,6 %). По данным L. Тео et al. (2009), инфекции мочевых путей у пациентов пожилого возраста с ТЭН чаще вызывает клебсиелла, чувствительная к тейкопланину и гентамицину [24].

При заживлении эрозий и язв мочеточников и уретры могут формироваться рубцы и спайки, приводящие в последующем к обструкции мочевыводящих путей. Одним из наиболее частых осложнений ТЭН являются рубцовые стриктуры уретры у мальчиков, являющиеся показанием для бужирования мочеиспускательного канала.

Примерно у 50 % пациентов в острой фазе болезни наблюдается умеренная протеинурия. У большинства больных в период разгара ТЭН имеются нарушения функции почек, обусловленные обезвоживанием и, как следствие, гиповодемией. Эти изменения носят, как правило, обратимый характер. В некоторых случаях развивается острый гломерулонефрит. При тяжелом поражении почек наблюдается тубулярный некроз, обуславливающий развитие острой почечной недостаточности, которая осложняет течение и прогноз ТЭН. Органическая почечная недостаточность сопровождается отчетливыми клиническими проявлениями: азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным метаболическим ацидозом и нарушением способности почек к выделению воды. Повышение уровня мочевины в крови более 10 ммоль/л является предиктором неблагоприятного исхода ТЭН.

В период разгара ТЭН в патологический процесс часто вовлекаются слизистая оболочка влагалища и вульва. E. Meneux et al. (1998) провели ретроспективный анализ поражения половых органов у 40 женщин в острую фазу ТЭН и в отдаленный период [166]. Данные о характере гинекологической патологии в период разгара болезни были получены из историй болезни госпитализированных пациенток, сведения об отдаленных осложнениях ТЭН – в ходе регулярных осмотров врачом-гинекологом на амбулаторном этапе (через 3–12 мес). Для оценки качества сексуальной жизни и влияния анатомических изменений половых органов на сексуальную активность женщин и их психологический статус были использованы специальные опросники. Поражение слизистой оболочки влагалища и наружных половых органов в период разгара ТЭН имело место у 70 % женщин. В большинстве случаев отмечалось эрозивное поражение вульвы (89 %), реже выявлялся

эрозивный вульвовагинит (11 %). Отдаленные гинекологические осложнения наблюдались у 5 женщин (12,5 %), из них 2 имели поражение вульвы, 3 – синехии во влагалище после перенесенного эрозивного вульвовагинита. У пациенток с хроническими эрозиями вульвы сексуальная активность не была нарушена. Трое женщин, имевших в анамнезе вульвовагинит, отмечали наличие проблем в сексуальной жизни после перенесенного ТЭН. В двух случаях нарушение качества сексуальной жизни было обусловлено наличием анатомических изменений влагалища (сужение просвета из-за образования синехий). У одной пациентки преобладали психологические проблемы, препятствовавшие полноценной сексуальной жизни после тяжелого ТЭН с поражением слизистой оболочки влагалища. В двух случаях (из 5) потребовалось хирургическое лечение отдаленных осложнений ТЭН. Одной пациентке с поражением вульвы выполнена постэктомическая нимфопластика и срединная перинеотомия, другой – рассечение синехий во влагалище для устранения стеноза.

Исследователи подчеркивают, что слизистая оболочка влагалища и кожа наружных половых органов часто вовлекаются в патологический процесс при ТЭН, хотя клинические симптомы поражения внутренних половых органов обычно слабо выражены. Заживление эрозивного вульвовагинита может сопровождаться образованием синехий, приводящих к сужению просвета влагалища и ограничивающих растяжимость его стенок во время полового акта. Анатомические изменения влагалища после перенесенного ТЭН – одна из причин ухудшения качества сексуальной жизни женщины после выздоровления. В связи с развитием отдаленных осложнений со стороны наружных и внутренних половых органов женщина нуждается в длительном (не менее 12 мес) регулярном наблюдении врача-гинеколога после выписки из стационара. При наличии показаний анатомические дефекты подлежат хирургической коррекции.

Одним из осложнений ТЭН являются также персистирующие эрозии половых органов. При массивной эксфолиации эпидермиса в патологический процесс вовлекается аногенитальная область

с образованием обширных болезненных эрозий ануса, вульвы и влагалища.

Поражение половых органов в острую фазу ТЭН у мальчиков проявляется баланитом (воспаление головки полового члена) или баланопоститом (воспаление головки и крайней плоти). Характерными симптомами являются зуд и жжение в области головки полового члена, рези при мочеиспускании. Наблюдаются гиперемия и отечность крайней плоти. При обнажении головки обнаруживается воспаленная, эрозивная или изъязвленная поверхность, покрытая белесоватым налетом. Следствием перенесенного баланопостита является потеря крайней плотью эластичности и ее сужение (фимоз), препятствующее обнажению головки полового члена и требующее хирургического вмешательства.

Сердечно-сосудистая система. Данных, свидетельствующих о первичном поражении сердечно-сосудистой системы при ТЭН, в литературе мы не обнаружили. Вторичные нарушения функции сердца определяются тяжестью основного патологического процесса и характером поражения других органов и систем, прежде всего, дыхательной системы и почек. Потеря большого количества жидкости в результате экссудации и испарения с обширной раневой поверхности кожи и слизистых оболочек влечет за собой развитие гиповолемии. В результате приток крови к сердцу уменьшается, сердечный выброс снижается и развивается артериальная гипотензия. Ответной реакцией организма является активация симпатoadреналовой системы, направленная на поддержание постоянства артериального давления и сохранение кровотока в жизненно важных органах. Учащается ритм сердечных сокращений. В связи со снижением сердечного выброса рефлекторно повышается тонус вен, затем и артерий. По мере прогрессирования гемодинамических нарушений усиливается спазм артериол, пре- и посткапиллярных сфинктеров, что приводит к замедлению кровотока и нарушению реологических свойств крови. Ухудшается перфузия тканей, что обуславливает ишемию органов и тканей, их необратимое повреждение и нарушение функции. Согласно шкале прогноза SCORTEN, частота сердечных сокращений более

120 в 1 мин у взрослых и детей старшего возраста является предиктором неблагоприятного исхода болезни [13, 24].

Центральная нервная система. Чрезмерная болевая импульсация из очагов поражения кожи и слизистых оболочек, тяжелая интоксикация, персистирующая лихорадка и обезвоживание организма в период разгара ТЭН являются причинами нарушения функции центральной нервной системы. Пациенты находятся в состоянии психо-эмоционального напряжения, возбуждены, беспокойны. Часто наблюдаются расстройства сна. Характерны эмоциональная неустойчивость, чувство подавленности, апатия. Отмечается повышенная тревожность, некоторые пациенты испытывают панический страх смерти [13].

Картина крови. Изменения в общем клиническом анализе крови не являются специфичными для ТЭН и поэтому не могут использоваться в качестве диагностических критериев. Но некоторые лабораторные показатели (например, высокий лейкоцитоз) свидетельствуют о развитии септических осложнений. Динамика показателя гематокрита важна для оценки адекватности объема инфузионной терапии. Значительные отклонения от нормы таких важных биохимических параметров, как уровни мочевины и глюкозы в сыворотке крови на фоне прогрессирования эксфолиации эпидермиса являются предикторами неблагоприятного прогноза ТЭН. Следовательно, любые нарушения со стороны картины крови требуют тщательного анализа и интерпретации в совокупности с клиническими данными.

При ТЭН претерпевает выраженные изменения клеточный состав крови. В общем анализе крови выявляются анемия, лейкопения (преимущественно за счет снижения количества лимфоцитов). Лимфопения наблюдается у подавляющего большинства (90 %) пациентов. В некоторых случаях имеет место панцитопения. При развитии бактериальных осложнений прогрессивно нарастает лейкоцитоз, увеличивается количество палочкоядерных нейтрофилов, появляется токсическая зернистость их. Выраженный лейкоцитоз (до $70\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$) отмечается при сепсисе. Наличие нейтропении может служить признаком неблагоприятного

исхода ТЭН [13]. Эозинофилия не характерна для ТЭН. Результатом токсического поражения костного мозга является агранулоцитоз, значительно отягощающий прогноз болезни [167]. Развитие агранулоцитоза на фоне прогрессирования эксфолиации эпидермиса и полиорганной недостаточности, несмотря на проводимую базовую терапию глюкокортикостероидами и/или внутривенными иммуноглобулинами, характеризует злокачественное течение ТЭН [168].

Тяжесть состояния пациентов с ТЭН определяется выраженным болевым синдромом, тяжелой интоксикацией, нарушением функции всех органов и систем. Отмечается резкая болезненность не только пораженной, но и здоровой на вид кожи. Возможны парестезии. В связи с обширностью поражения кожного покрова и утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек неизбежны септические осложнения. Пациенты имеют высокий риск обезвоживания, водно-электролитных нарушений, ДВС-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии. Клиническую картину ТЭН дополняют неспецифические симптомы: гиперпирексия, вторичная артериальная гипотензия вследствие гиповолемии, выраженная тахикардия.

По данным некоторых авторов, ТЭН может протекать доброкачественно или злокачественно [59, 104].

При *доброкачественном течении ТЭН* на фоне начатой системной терапии глюкокортикостероидами и/или внутривенными иммуноглобулинами прекращаются высыпания, отсутствует прогрессирование эксфолиации эпидермиса. Заболевание имеет относительно благоприятный прогноз.

Злокачественное течение ТЭН характеризуется прогрессированием эксфолиации эпидермиса, несмотря на проводимое лечение. Площадь поражения кожи составляет 80–90 %. В патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, быстро развиваются тяжелые генерализованные осложнения (сепсис) и полиорганная недостаточность. Отмечаются выраженные электролитные и метаболические нарушения. Прогноз неблагоприятный. Болезнь заканчивается летальным исходом в течение первых 2–3 сут.

ПЕРИОД ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

При благоприятном течении болезни постепенно происходит регенерация эпидермиса, и кожный покров восстанавливается. Для репаративных процессов обычно требуется срок до двух-трех недель. В среднем промежуток времени от манифестации кожных повреждений до их заживления составляет 24 дня (от 13 до 55 дней). Токсический эпидермальный некролиз редко рецидивирует на участках, где происходит эпителизация. Для восстановления целостности слизистых оболочек требуется, как правило, больший промежуток времени. Средняя продолжительность лечения пациентов в отделении интенсивной терапии ожогового центра колеблется в значительных пределах – от 13 до 25 дней, составляя в среднем 15 дней [169].

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Диагностика ТЭН в острую фазу базируется на клинических проявлениях. Мы разделили критерии диагноза на основные и дополнительные. Основные диагностические критерии ТЭН – размер площади отслоения эпидермиса плюс характер элементов сыпи [4]. Для определения площади отслоения эпидермиса учитывают поверхность, занятую пузырями, и эрозивную поверхность, образовавшуюся в результате вскрытия пузырей. Эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек многих органов и систем также является одним из клинических проявлений токсического эпидермального некролиза. Однако не выявлена ассоциация между распространенностью и тяжестью поражения слизистых оболочек и размером площади отслоения эпидермиса [4]. В связи с этим ни количество и размер эрозий, ни число вовлеченных в патологический процесс слизистых оболочек не относятся к основным диагностическим критериям ТЭН.

Дополнительные критерии имеют вспомогательное значение и могут представлять диагностическую ценность только в совокупности с основными критериями.

Основные диагностические критерии ТЭН с пятнами

- Площадь отслоения эпидермиса более 30 % поверхности тела.

- Характер элементов сыпи: распространенные багрово-свищные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы.

Пузыри на коже появляются на фоне багрово-свищных пятен или в центральной зоне плоских атипичных мишеневидных элементов [152]. Типичные мишеневидные элементы, имеющие три зоны цвета, при ТЭН с пятнами отсутствуют. Неспецифические первичные элементы сыпи развиваются в мишеневидные высыпания в течение 24–48 ч [107]. Площадь эксфолиации эпидермиса достигает максимума в течение нескольких дней от момента манифестации клинических проявлений. В связи с этим в течение первых 1–2 сут может быть установлен только предварительный диагноз ТЭН. Точный диагноз формулируется после стабилизации процесса и прекращения новых высыпаний [13]. Минимальный промежуток времени, необходимый для постановки окончательного клинического диагноза ТЭН с указанием площади отслоения эпидермиса, составляет 72 ч.

Основные диагностические критерии ТЭН без пятен

- Отслоение эпидермиса крупными пластами общей площадью более 10 % поверхности тела.
- Отсутствие на коже пятен или мишеневидных элементов.

Дополнительные критерии ТЭН

- Персистирующая лихорадка.
- Тяжелая интоксикация.
- Результаты биопсии кожи.

Биопсия кожи не является неотложной диагностической процедурой, так как диагноз базируется, как правило, на клинических симптомах. В сомнительных случаях биопсия кожи позволяет осуществить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, сопровождающимися отслоением эпидермиса. Для ТЭН характерны субэпидермальное расположение пузырей, некроз всей толщи эпидермиса с отслоением его от дермы, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в поверхностных слоях дермы [107, 137]. Отличительной чертой гистологической картины является минимальная активность воспаления [13]. Ре-

зультаты прямой иммунофлюоресценции биоптата кожи при ТЭН отрицательные.

Лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ТЭН, до сих пор не существует.

6.3. ПРОМЕЖУТОЧНАЯ, или ПЕРЕХОДНАЯ ФОРМА ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN)

Диагностика переходной формы ССД – ТЭН в острую фазу базируется на клинических проявлениях. Мы разделили критерии диагноза на основные и дополнительные. Основные диагностические критерии переходной формы – размер площади отслоения эпидермиса плюс характер элементов сыпи [4]. Для определения площади отслоения эпидермиса учитывают поверхность, занятую пузырями, и эрозивную поверхность, образовавшуюся в результате вскрытия пузырей. Эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек многих органов и систем также является одним из клинических проявлений переходной формы ССД – ТЭН. Однако не выявлена ассоциация между распространенностью и тяжестью поражения слизистых оболочек и размером площади отслоения эпидермиса [4]. В связи с этим ни количество и размер эрозий, ни число вовлеченных в патологический процесс слизистых оболочек не относятся к основным диагностическим критериям переходной формы ССД – ТЭН.

Дополнительные критерии имеют вспомогательное значение и могут представлять диагностическую ценность только в совокупности с основными критериями.

Основные диагностические критерии

- Площадь отслоения эпидермиса 10–30 % поверхности тела.
- Характер элементов сыпи: распространенные багрово-свищные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы.

Пузыри на коже появляются на фоне геморрагических пятен или в центральной зоне плоских атипичных мишеневидных элементов [152]. Типичные мишеневидные элементы, имеющие три зоны цвета, при переходной форме ССД – ТЭН отсутствуют.

Дополнительные критерии

- Персистирующая лихорадка.
- Тяжелая интоксикация.
- Результаты биопсии кожи.

Биопсия кожи не является неотложной диагностической процедурой, так как диагноз базируется, как правило, на клинических симптомах. Для переходной формы ССД – ТЭН характерны субэпидермальное расположение пузырей, некроз всей толщи эпидермиса с отслоением его от дермы, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в поверхностных слоях дермы [107, 137].

7. ОСЛОЖНЕНИЯ ССД – ТЭН

Многочисленные осложнения ССД – ТЭН можно объединить в несколько групп по принципу локализации поражения и срокам их развития (табл. 9). Выделяют ранние осложнения, возникающие в период разгара болезни (в острую фазу), и поздние, или отдаленные осложнения, развивающиеся в течение нескольких месяцев (иногда – даже лет) после ССД – ТЭН [170].

Таблица 9

**Наиболее типичные осложнения ССД – ТЭН
в период разгара болезни и в отдаленный период [7, 13, 16, 17, 171]**

Локализация	Характер осложнений	
	Период разгара	Отдаленный период
Кожа	Бактериальная раневая инфекция Дерматогенный сепсис	Диспигментация (гипо- или гиперпигментация) Деформация и дистрофия ногтевых пластинок Гипогидроз Утрата волосяного покрова Формирование рубцов на коже
Глаза	Конъюнктивит Кератит Передний увеит Эрозия/язва роговицы Энд офтальмит	Эктропион Энтропион Анкилосимблефарон Лагофтальм Синдром «сухого глаза» Помутнение роговицы (чаще бельмо) Фотофобия Трихиаз Дистихиаз
Желудочно-кишечный тракт	Острая белково-энергетическая недостаточность Синдром мальабсорбции Массивное кишечное кровотечение Внутрипеченочный холестаз Фульминантный (молниеносный) гепатит Гепатоцеллюлярный некроз	Хроническая ксеростомия Персистирующие эрозии полости рта Стриктуры пищевода Дисфагия Перианальные абсцессы

Локализация	Характер осложнений	
	Период разгара	Отдаленный период
Мочеполовая система	Некроз почечных канальцев Острая почечная недостаточность Кровотечения из мочевого пузыря Уретрит Эрозивный вульвит/ вульвовагинит Баланит/баланопостит	Вульвовагинит Стеноз влагалища Персистирующие эрозии половых органов Стриктуры уретры у мальчиков Фимоз
Дыхательная система	Острая дыхательная недостаточность	Стеноз гортаноглотки
	Респираторный дистресс-синдром взрослых	Бронхоэктазы
	Пневмония	Хронический бронхиолит

Острая недостаточность функции органов или систем в период разгара болезни может быть непосредственной причиной летального исхода (например, острая почечная или острая дыхательная недостаточность). Бактериальная инфекция в период разгара ССД – ТЭН также представляет угрозу для жизни пациента. Деструктивные повреждения слизистой оболочки полости рта, пищевода, половых органов нередко служат основой для развития отдаленных осложнений ССД – ТЭН, таких, как персистирующие эрозии полости рта, рубцовые изменения пищевода с формированием стриктур, стеноз влагалища.

Выраженные анатомические и функциональные изменения органа зрения и его придаточного аппарата в отдаленный период являются следствием тяжелого воспаления и/или деструктивного поражения в острую фазу болезни. Поздние осложнения со стороны органа зрения и его придатков выявляются примерно у половины пациентов с ССД – ТЭН, хотя их частота по данным разных исследователей колеблется в значительных пределах. Ранжирование поздних осложнений по частоте демонстрирует превалирование синдрома «сухого глаза» (46 %), несколько реже встречаются

трихиаз (16 %), симблефарон (14 %) и дистихиаз (14 %), замыкают перечень осложнений язва роговицы (2 %), анкилоблефарон (2 %) и лагофтальм (2 %) [161]. Авторы отмечают потерю зрения у 5 % пациентов, перенесших ССД – ТЭН.

Поздние осложнения ССД – ТЭН ассоциируются, как правило, с нарушениями структуры и функции органов и/или косметическими дефектами кожи и ее придатков, прежде всего, ногтевых пластинок. По данным T. Nair et al. (2010), отдаленные осложнения ССД – ТЭН выявляются более чем у 50 % выживших пациентов [7]. В то же время A. Oplatek et al. (2006) отмечают наличие поздних осложнений со стороны слизистых оболочек, вовлеченных в патологический процесс в острой фазе ТЭН, у 73 % пациентов [172]. Это касается в основном слизистых оболочек полости рта и пищевода, в меньшей степени – органов дыхания и гениталий. Степень тяжести поздних осложнений и их влияние на качество жизни пациента и ограничение трудоспособности значительно варьируются. Некоторые поздние осложнения являются причиной стойкой инвалидности, а в ряде случаев – показанием для хирургического вмешательства.

Ранние осложнения ССД – ТЭН, наиболее часто встречающиеся в период разгара болезни, детально описаны в предыдущей главе. Ниже приводятся лишь некоторые дополнения к изложенной информации, а основное внимание уделяется проблеме поздних осложнений и современным подходам к их лечению.

Кожа. Вторичные морфологические элементы кожи (очаги диспигментации, рубцы и др.) появляются в результате эволюции буллезных высыпаний, геморрагических пятен и плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи. Частота встречаемости поздних осложнений неодинаковая взрослых и детей. По наблюдениям S. Magina et al. (2003), очаги гипер- и гипопигментации кожи выявляются более чем у половины (62,5 %) взрослых пациентов с ТЭН, дистрофия ногтевых пластинок имеет место у 37,5 % лиц, перенесших заболевание [173].

Бактериальная раневая инфекция – следствие массивного повреждения кожного барьера и утраты его защитной функции.

В течение первых суток заболевания основным возбудителем является золотистый стафилококк, в более поздние сроки присоединяется грамотрицательная флора. Сепсис является одной из наиболее частых причин летального исхода ССД – ТЭН как у взрослых, так и у детей.

Диспигментация кожи – следствие нарушений отложения в коже пигмента меланина. Очаги гиперпигментации кожи или, наоборот, ее гипопигментации на месте бывших первичных элементов сыпи после перенесенного ССД – ТЭН выявляются у детей в 100 % случаев [17]. С течением времени эти изменения постепенно угасают, но не исчезают полностью. Изменение окраски кожи в виде очагов гиперпигментации появляется в результате усиленного отложения меланина. Гипопигментация проявляется локальным обесцвечиванием кожи вследствие уменьшения содержания в коже меланина.

Гипертрофические изменения кожи и рубцы – косметические дефекты кожи, имеющие различную степень выраженности и протяженности. По величине и очертаниям они соответствуют обычно предшествующему дефекту кожи, а по структуре представляют собой соединительную ткань. При обширной эксфолиации эпидермиса вблизи суставов формирующиеся рубцы являются препятствием для восстановления их нормальной подвижности. По данным некоторых авторов, рубцы чаще всего образуются в зоне очагов поражения кожи, подвергшихся давлению или бактериальному инфицированию в острой фазе ССД – ТЭН [13]. Рубцы могут располагаться на одном уровне с окружающей кожей или возвышаться над ней (гипертрофический рубец). У детей гипертрофические изменения кожи и рубцы встречаются редко. В зарубежной литературе описан опыт применения силиконового геля при значительных косметических дефектах кожи после ССД – ТЭН [174].

Деформация ногтевых пластинок пальцев рук и ног – следствие воспаления ногтевого ложа и утраты ногтевых пластинок в период разгара ССД – ТЭН. Она не сопровождается болезненностью и не приводит к существенному нарушению функции

пальцев. Одним из поздних осложнений болезни является также дистрофия ногтевых пластинок.

Глаза. По данным J. Gueudry et al. (2009), осложнения со стороны глаз развиваются примерно у 30 % выживших детей и почти у 74 % взрослых [144]. Патологические изменения органа зрения в период разгара ССД – ТЭН и поздние осложнения тяжелого поражения различных структур глаза представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии [175, 176]. В результате выраженного воспаления конъюнктивы и краев век, деструктивных изменений соединительнотканной оболочки и последующего рубцевания формируются энтропион, реже – эктропион, симблефарон, анкилоблефарон, нарушается нормальный рост ресниц (трихиаз, дистихиаз), развивается ксероз.

Энтропион – заворот века. Край века с растущими на нем ресницами заворачивается к главному яблоку. При выраженном энтропионе ресницы постоянно раздражают роговицу и могут вызвать ее повреждения (царапины, изъязвления), сопровождающиеся сильной болью. Нарушение целостности роговицы часто осложняется бактериальной инфекцией. Исходом являются дистрофические процессы, язва роговицы и ее помутнение (бельмо). Энтропион является показанием для хирургического лечения.

Эктропион – выворот века наружу. При незначительном вывороте веко неплотно прилежит к главному яблоку или несколько отвисает. Выраженный эктропион характеризуется выворачиванием конъюнктивы наружу на небольшом участке или на всем протяжении века, при этом соединительнотканная оболочка видна над ресничным краем. Выворот века сопровождается обильным слезотечением, подсыханием и утолщением конъюнктивы. Процесс часто осложняется бактериальной инфекцией и развитием кератита. Лечение эктропиона хирургическое.

Симблефарон – рубцовое сращение конъюнктивы века с конъюнктивой главного яблока. Наиболее частой причиной сращений при ССД – ТЭН является мембранозный конъюнктивит. Вы-

раженный симблефарон может привести к развитию трихиаза и рубцового заворота век.

Ангилоблефарон – сращение краев век. Веки могут быть сращены полностью или частично. В некоторых случаях образуются единичные перемычки между верхним и нижним веками. Лечение хирургическое.

Лагофтальм – неполное смыкание век, сопровождающееся высыханием роговицы и конъюнктивы с развитием в них воспалительного и дистрофического процессов. Причиной лагофтальма является выраженная рубцовая деформация в результате деструктивных изменений кожи век в период разгара ССД – ТЭН. По показаниям проводится хирургическое лечение.

Трихиаз – рост ресниц кнутри, к главному яблоку. В результате ресницы постоянно раздражают и царапают роговицу, что обуславливает выраженный дискомфорт и боль. Микротравмы роговицы сопровождаются наложением бактериальной инфекции и развитием кератита. Возможно образование язвы роговицы [147].

Дистихиаз – наличие второго ряда ресниц у заднего ребра края века. Патология является причиной сильного глазного дискомфорта.

Заращение слезных точек – следствие субконъюнктивального фиброза. Является причиной ретенционного слезотечения.

Паренхиматозный ксероз роговицы и конъюнктивы – одно из наиболее тяжелых поздних осложнений со стороны глаз при ССД – ТЭН у взрослых и детей [142, 177]. В связи с дисфункцией основной и добавочных слезных желез, мейбомиевых желез и бокаловидных клеток конъюнктивы нарушается не только качество, но и стабильность прекорнеальной слезной пленки. Это обуславливает высыхание и ороговение эпителия роговицы и конъюнктивы и сопровождается клинической картиной синдрома «сухого глаза» [145, 147]. Одной из причин нарушения стабильности слезной пленки может быть также повреждение роговицы в разгар ССД – ТЭН, протекающие с нарушением целостности эпителия. Консервативное симптоматическое лечение паренхиматозного ксероза роговицы и конъюнктивы в виде частого при-

менения искусственной слезы не предотвращает прогрессирование процесса. Доказана эффективность хирургического лечения.

Желудочно-кишечный тракт. Развитие поздних осложнений со стороны органов пищеварения связано с деструктивным повреждением слизистой оболочки полости рта, пищевода, кишечника в периоде разгара ССД – ТЭН. Тяжесть поздних осложнений и степень нарушения качества жизни пациента определяют объем и характер медицинского вмешательства, которые колеблются в значительных пределах.

Хроническая ксеростомия – повышенная сухость слизистой оболочки полости рта вследствие недостаточного слюноотделения. Пациенты предъявляют жалобы на затруднение жевания и глотания, нарушение вкуса, при выраженной сухости затруднена речь. Лечение паллиативное.

Персистирующие эрозии полости рта – одна из наиболее сложных проблем современной стоматологии. Эрозии трудно поддаются консервативному лечению. Требуется регулярное наблюдение стоматолога.

Стриктуры пищевода – следствие эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки пищевода в период разгара ССД – ТЭН с последующим рубцеванием и сужением просвета органа [178]. Основным клиническим симптомом – дисфагия различной степени выраженности. Протяженность рубцового стеноза пищевода во многом определяет успешность неоперативного расширения его просвета в области стриктуры и адекватного восстановления перорального питания. Рубцовый стеноз пищевода независимо от его локализации и степени выраженности может быть показанием к эндоскопическим методам расширения просвета органа. В настоящее время доказаны определенные преимущества эндоскопических способов бужирования и баллонной дилатации пищевода по сравнению с аналогичными вмешательствами, выполняемыми под рентгенологическим контролем.

Перианальный абсцесс – гнойное осложнение ССД – ТЭН, которое может быть причиной образования перианального свища. Абсцессы требуют обязательного дренирования, т. е. удаления гноя. Консервативное лечение в виде антибиотикотерапии без

вскрытия абсцесса и опорожнения гнойной полости малоэффективно.

Мочеполовая система. Вовлечение мочеполовых органов в патологический процесс наблюдается более чем у половины взрослых пациентов с ССД – ТЭН [164, 179]. Данных о частоте поражения мочевой системы и половых органов у детей при анализе литературы мы не встретили. Осложнения в стадии разгара ССД – ТЭН, такие, как некроз почечных канальцев и острая почечная недостаточность значительно отягощают прогноз основного заболевания у пациентов любого возраста. Среди поздних осложнений ССД – ТЭН на качество жизни влияют прежде всего стриктуры уретры и фимоз у мальчиков, стеноз влагалища и персистирующие эрозии половых органов у девочек.

Стриктуры уретры у мальчиков – следствие эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки мочеиспускательного канала в острую фазу ССД – ТЭН с последующим рубцеванием и сужением его просвета. Причиной обструкции мочевых путей являются спайки мочеточников и уретры. В последнем случае показано бужирование мочеиспускательного канала.

Фимоз – узость крайней плоти, препятствующая обнажению головки полового члена. Является следствием перенесенного в период разгара ССД – ТЭН баланопостита и потери крайней плотью эластичности. Образующиеся в результате воспаления спайки между внутренним листком крайней плоти и головкой полового члена могут быть причиной рубцового сужения наружного отверстия уретры. Это обуславливает хроническую задержку мочи и развитие пиелонефрита с частыми обострениями. Фимоз подлежит хирургическому лечению.

Стеноз влагалища – следствие перенесенного в период разгара ССД – ТЭН эрозивного вульвовагинита. Заживление деструктивных повреждений слизистой оболочки может сопровождаться образованием синехий, приводящих к сужению просвета влагалища и ограничивающих растяжимость его стенок во время полового акта. При наличии показаний выполняется хирургическое вмешательство, предусматривающее рассечение синехий.

Персистирующие эрозии половых органов – актуальная проблема современной гинекологии. Эрозии трудно поддаются консервативному лечению. При наличии показаний подлежат хирургическому лечению.

Система органов дыхания. По данным F. Lebargy et al. (1997), более чем у половины пациентов в период разгара ССД – ТЭН развиваются ранние осложнения со стороны бронхо-легочной системы [163]. Среди поздних осложнений зарубежные исследователи отмечают стеноз гортаноглотки как следствие эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки верхних дыхательных путей, хронический бронхит, обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхоэктазы [180, 181]. В литературе описан случай неблагоприятного исхода хронического бронхита с выраженной дыхательной недостаточностью (нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу) и бронхоэктазами у пациента 33-летнего возраста, находившегося на ИВЛ в период разгара ТЭН [182]. Несмотря на проводимое лечение кортикостероидами, бронходилататорами и антибиотиками, мужчина скончался спустя 1,5 года после выздоровления от ТЭН. Авторы приводят данные о том, что в англоязычной литературе имеются сообщения о 13 случаях хронических бронхо-легочных осложнений ССД – ТЭН. Около 40 % пациентов имели неблагоприятный прогноз.

Механизмы развития бронхо-легочных осложнений в отдаленный период ССД – ТЭН в настоящее время активно изучаются. J. Saban et al. (1991) сообщают о шегреноподобной плюригландулярной экзокринной недостаточности, развившейся после лекарственноиндуцированного ТЭН [183]. По данным N. Kamada et al. (2006), вовлечение в патологический процесс экзокринных желез и чрезмерно высокий уровень амилазы слюны в сыворотке крови наблюдаются во время атаки ТЭН, а шегреноподобные симптомы развиваются уже после выздоровления [182]. Обращает внимание тот факт, что антинуклеарные антитела, выявляемые в крови пациентов в период разгара ТЭН, коррелируют с хроническими бронхо-легочными осложнениями, развивающимися в отдаленный период.

8. ПРОГНОЗ

Для прогноза ТЭН у взрослых пациентов разработана шкала тяжести болезни SCORTEN, включающая 7 независимых признаков, или предикторов летального исхода (табл. 10).

Таблица 10

Предикторы летального исхода ТЭН (шкала тяжести болезни SCORTEN) у взрослых пациентов [184]

№ п/п	Признак	Параметр	Индивидуальный балл	Сумма баллов (SCORTEN)
1	Возраст	> 40 лет	1	0 – 1
2	Наличие злокачественных новообразований	Да	1	2
3	Частота сердечных сокращений	> 120 в 1 мин	1	3
4	Первоначальная площадь отслоения эпидермиса	> 10 %	1	4
5	Уровень мочевины в крови	> 10 ммоль/л	1	≥ 5
6	Уровень глюкозы в крови	> 14 ммоль/л	1	
7	Уровень стандартного бикарбоната крови (SB)	< 20 ммоль/л	1	

Каждый предиктор оценивается в один балл. Основу шкалы SCORTEN составляет алгебраическая сумма индивидуальных баллов (от 0–1 до ≥ 5). С помощью методов математической статистики для каждого значения суммы баллов определена частота летального исхода ТЭН и ее доверительный интервал. Шкала SCORTEN позволяет с 95 %-й вероятностью прогнозировать исход болезни в течение первых 5 сут с момента госпитализации. Шкала демонстрирует наибольшую прогностическую ценность на 3-й день с момента манифестации ССД – ТЭН [185].

В зависимости от суммы баллов (предикторов) по шкале SCORTEN частота летального исхода ТЭН варьируется в значительных пределах (табл. 11). Так, наличие одного предиктора (один балл) определяет неблагоприятный исход ТЭН у 3,2 % взрослых пациентов. При сочетании 5 предикторов (сумма 5 и более баллов по шкале SCORTEN) летальный исход наблюдается у 90,0 % пациентов (нижняя доверительная граница доверительного интервала 55,5 %, верхняя – 99,8 %).

Таблица 11

Частота летального исхода ТЭН, ассоциированного с тяжестью болезни по шкале SCORTEN, у взрослых пациентов [184]

Сумма баллов (предикторов)	Частота летального исхода, %	95 % доверительный интервал
SCORTEN 0 – 1	3,2	0,1–16,7
SCORTEN 2	12,1	5,4–22,5
SCORTEN 3	35,3	19,8–53,5
SCORTEN 4	58,3	36,6–77,9
SCORTEN \geq 5	90,0	55,5–99,8

По мнению S. D. Imahara et al. (2006), шкала SCORTEN переоценивает риск летального исхода ТЭН у взрослых при строгом соблюдении стандартного протокола лечения [186]. Последнее слово в этих разногласиях остается за J. Schneck et al. (2008), опубликовавшими результаты ретроспективного исследования влияния способа лечения на исход ССД – ТЭН у пациентов, включенных в проспективное многоцентровое европейское исследование [187]. Авторы утверждают, что никакой способ лечения не может быть принят в качестве стандарта терапии ССД – ТЭН, так как не обладает преимуществами с позиций доказательной медицины. По мнению ученых, ни внутривенные иммуноглобулины, ни системные глюкокортикостероиды не оказывают такого существенного влияния на исход ССД – ТЭН и смертность пациентов, как рационально организованный общий уход.

T. Harr et al. (2010) считают, что при наличии у пациента 3 и более предикторов летального исхода по шкале SCORTEN объем и характер фармакотерапии ТЭН должны быть незамедлительно интенсифицированы [7]. В некоторых случаях дополнительные

неотложные лечебные мероприятия могут предотвратить фатальный исход ССД – ТЭН.

Валидизация шкалы SCORTEN для прогноза летального исхода ТЭН у детей отсутствует. Адаптация англоязычной версии шкалы SCORTEN до настоящего времени не проводилась. По данным зарубежных исследователей, у детей ССД – ТЭН ассоциируется с более низкой смертностью и более быстрыми сроками реэпитализации по сравнению с взрослыми пациентами [188]. Авторы отмечают, что в целом прогноз болезни у детей более благоприятный, чем у взрослых.

В зарубежной литературе последних лет имеются сообщения об использовании в качестве критерия тяжести течения ТЭН и предиктора неблагоприятного прогноза уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови [189].

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Летальность при ССД колеблется в пределах 1–3 %, по некоторым данным верхняя граница варьируется около 5 %. Среди пациентов с ТЭН она возрастает до 30–35 %, а в некоторых случаях может достигать даже 50 % [9, 11, 46, 190]. Основная причина смерти – сепсис, второе место занимают гиповолемия и полиорганная недостаточность [191]. При переходной форме между ССД и ТЭН (overlap SJS – TEN) летальность колеблется в пределах 10–15 %. Показатели летальности при ССД – ТЭН среди детей ниже, чем среди взрослых пациентов [17].

9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В клинической практике требуется дифференциальный диагноз ССД – ТЭН с заболеваниями, отдельные клинические проявления которых обладают сходством с симптомами ССД – ТЭН. К числу заболеваний, способных имитировать ССД – ТЭН (англ. *mimickers of SJS and TEN*), относятся многоформная экссудативная эритема (буллезная форма), стафилококковый синдром ошпаренной кожи, линейный IgA дерматоз, паранеопластический пемфигус, вульгарная пузырчатка, ДВС-синдром с некрозом кожи, буллезный пемфигоид и др. [82].

Многоформная экссудативная эритема (буллезная форма). Дифференциальный диагноз ССД – ТЭН и буллезной формы МЭЭ вызывает наибольшие трудности ввиду кажущегося сходства мишеневидных элементов сыпи и наличия таких общих симптомов, как отслоение эпидермиса с образованием пузырей и вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек. Установление правильного диагноза имеет принципиальное значение в связи с разными подходами к лечению обеих нозологических форм и неодинаковым прогнозом.

Мы сочли целесообразным разделить дифференциально-диагностические критерии ССД – ТЭН и многоформной экссудативной эритемы на основные и дополнительные. Основные критерии (размер площади отслоения эпидермиса и характер элементов сыпи) представлены в табл. 12. Все остальные критерии (преимущественная локализация кожного процесса, вовлечение слизистых оболочек, преимущественная локализация и характер поражения слизистых оболочек, склонность к рецидивам, основная причина и результаты биопсии кожи) являются дополнительными и могут представлять диагностическую ценность только в совокупности с основными критериями.

Критерии диагностики многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, переходной формы ССД – ТЭН и токсического эпидермального некролиза [4]

Признак	Нозологическая форма, клинический вариант				
	<i>МЭЭ, буллезная</i>	<i>ССД</i>	<i>Переход ССД – ТЭН</i>	<i>ТЭН с пятнами</i>	<i>ТЭН без пятен</i>
Размер площади отслоения эпидермиса	< 10 %	< 10 %	10–30 %	> 30 %	> 10 %
Типичные мишеневидные элементы	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет
Атипичные мишеневидные элементы	Возвышающиеся	Плоские	Плоские	Плоские	Нет
Пятна	Нет	Есть	Есть	Есть	Нет

Размер площади отслоения эпидермиса. Площадь отслоения эпидермиса как при буллезной форме МЭЭ, так и при ССД составляет менее 10 %, но эти нозологии различаются характером мишеневидных элементов сыпи и отсутствием или наличием пятен.

При переходной форме ССД – ТЭН размер площади эксфолиации колеблется в пределах 10–30 %, а при токсическом эпидермальном некролизе с пятнами превышает 30 %, нередко достигая 50–60 % и более. При ТЭН без пятен площадь отслоения эпидермиса более 10 % общей поверхности тела (эпидермис отслаивается крупными пластами).

Характер элементов сыпи. Для МЭЭ характерно наличие локализованных типичных или возвышающихся атипичных мишеневидных элементов сыпи. Они встречаются только при многоформной экссудативной эритеме и отсутствуют при ССД – ТЭН. При многоформной экссудативной эритеме наблюдается полиморфизм элементов сыпи с наличием одновременно как типичных, так и атипичных мишеневидных элементов в разной стадии развития на одних и тех же участках тела. Близлежащие мишеневидные

видные элементы могут сливаться друг с другом, образуя причудливые гирлянды, дуги и кольца.

При ССД – ТЭН имеются плоские атипичные мишеневидные элементы или распространенные пятна (за исключением ТЭН без пятен), которые отсутствуют при многоформной экссудативной эритеме. Для ССД – ТЭН характерны багрово-синюшные пятна, иногда с пепельным оттенком (геморрагические пятна, или пурпура) или ярко-красные (эритематозные) пятна, часто сливающиеся между собой.

Подробное описание мишеневидных элементов сыпи и пятен приведено в главе 1 настоящего издания.

Преимущественная локализация. Мишеневидные элементы сыпи при МЭЭ имеют локализованный характер. Они располагаются обычно симметрично в дистальных отделах конечностей и прогрессируют в проксимальном направлении [150]. Наиболее типичной локализацией являются тыльная поверхность кистей и разгибательная поверхность предплечий и голеней. Высыпания могут быть сгруппированы на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов [107]. Значительно реже типичные и возвышающиеся атипичные мишеневидные элементы сыпи располагаются на лице, шее, туловище, ладонях и подошвах [192].

Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Как правило, сыпь распространенная, вначале располагается на лице, груди, в проксимальных отделах верхних конечностей. Затем распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, половые органы, нижние конечности, кисти, стопы. Высыпания могут ограничиваться одной или несколькими областями тела. Сначала на коже появляются отечные, резко ограниченные крупные пятна или плоские папулы розово-красного цвета, возможна диффузная эритема. В течение нескольких часов на поверхности пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов возникают пузырьки и пузыри, заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Буллезные и везикулезные элементы могут располагаться на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках.

Манифестация ТЭН проявляется болезненными, жгучими кореподобными или багрово-синюшными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз, быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация высыпаний – туловище (в проекции рукоятки грудины) и лицо, хотя они имеют распространенный характер и могут наблюдаться даже на ладонях и подошвах, но никогда на волосистой части головы [17].

Вовлечение слизистых оболочек. Поражение слизистых оболочек при МЭЭ может отсутствовать либо оно минимальное и ограничивается обычно полостью рта [5, 150]. В большинстве случаев поражается слизистая оболочка губ и внутренней поверхности щек.

По наблюдениям некоторых специалистов, при ССД поражаются слизистые оболочки, как минимум, двух органов [13, 151]. Правда, эту точку зрения разделяют не все исследователи. Так, M. R. Lamogoux et al. (2006) отмечают, что при ССД наблюдаются обширные эрозии одной или нескольких слизистых оболочек [150]. Эту точку зрения поддерживают C. Léauté-Labrèze et al. [33]. Чаще всего поражаются слизистая оболочка полости рта и конъюнктивы глаз. В 50–70 % случаев в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка мочеполовой системы [59]. При переходной форме ССД – ТЭН и токсическом эпидермальном некролизе наблюдается тяжелое эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек. В патологический процесс вовлекаются многие органы и системы органов, прежде всего желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, глаза, мочеполовая система.

Биопсия кожи. В исключительных случаях помощь в дифференциальной диагностике могут оказать результаты биопсии кожи из пораженных участков. Гистологическая картина МЭЭ не имеет специфических особенностей. Она определяется характером мишеневидного элемента сыпи и зоной, из которой взят

биопсийный материал (центральная часть или другая зона). На ранней стадии развития красного пятна или папулы выявляется периваскулярная инфильтрация мононуклеарами [150]. При гистологическом исследовании биопсийного материала из центрального диска типичного мишеневидного элемента обнаруживается некроз кератиноцитов или другие изменения в эпидермисе, при исследовании биоптата, взятого из промежуточной концентрической зоны (отечный валик), – отек дермы.

Характерными гистологическими признаками ССД – ТЭН являются субэпидермальное расположение пузырей и некроз всей толщи эпидермиса с отслоением его от дермы. Однако диагностическую ценность биопсии кожи не следует преувеличивать. По данным S. Bastuji-Garin et al. (1993), патоморфологические изменения, характерные для ТЭН, могут обнаруживаться также при исследовании биоптата, полученного из центрального диска мишеневидного элемента МЭЭ при наличии в нем пузыря [4].

Сезонность обострений. В качестве самостоятельного дифференциально-диагностического критерия сезонность обострений МЭЭ и ССД – ТЭН ценности не имеет, но в совокупности с другими признаками может подтверждать диагноз. Течение МЭЭ, ассоциированной с инфекцией, характеризуется цикличностью и проявляется отчетливо выраженной сезонностью обострений, совпадающих с пиками вирусных и бактериальных инфекций. Для МЭЭ, связанной с приемом лекарственных средств, несвойственна сезонность.

Течение ССД – ТЭН, индуцированного возбудителями вирусных и бактериальных инфекций, также характеризуется сезонностью. Подъем заболеваемости ССД – ТЭН у детей регистрируется обычно зимой и ранней весной. Однако рост числа детей, заболевших вирусными и бактериальными инфекциями, неизбежно влечет за собой увеличение потребления лекарственных средств. Это приводит к возрастанию риска развития ССД – ТЭН, индуцированного приемом медикаментов (жаропонижающие, антибактериальные средства). Для ССД – ТЭН, индуцированного приемом противосудорожных средств, сезонность не характерна.

Склонность к рецидивам. Для МЭЭ характерно рецидивирующее течение. По данным M. R. Lamoreux et al. (2006), рецидивы МЭЭ у взрослых и детей в подавляющем большинстве случаев ассоциированы с реактивацией инфекции, вызванной, прежде всего, вирусами простого герпеса типов 1 и 2 [151]. В литературе описаны случаи рецидивирующей МЭЭ у 65 взрослых пациентов [193]. У некоторых из них отмечалось до 6 эпизодов МЭЭ в год, а общая продолжительность болезни у одного пациента достигла 9,5 лет.

При ССД – ТЭН рецидивы наблюдаются редко. Исключение составляют случаи лекарственноиндуцированного ТЭН, связанного с повторным поступлением в организм причинно-значимого лекарственного средства [82].

Основная причина. Среди инфекционных возбудителей, ответственных за развитие МЭЭ, лидируют вирусы простого герпеса типов 1 и 2 [5]. Чаще рецидивы заболевания ассоциированы с вирусом простого герпеса типа 1. Второе место занимает микоплазма пневмонии, затем следуют возбудители грибковых инфекций [194, 195]. Ведущую роль вирусов простого герпеса в развитии МЭЭ и ее рецидивов подтверждает быстрая обратная динамика мишеневидных элементов сыпи и буллезных повреждений кожи на фоне лечения противогерпетическими препаратами. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании доказана эффективность при МЭЭ ацикловира внутрь, при отсутствии фармакологического ответа рекомендуются валацикловир и фамцикловир [196, 197]. H. Assier et al. (1995) предложили 4-балльную шкалу для подтверждения причинной связи МЭЭ с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса: 1) рецидивирующее течение МЭЭ; 2) наличие в анамнезе рецидивов герпетической инфекции; 3) недавняя клиническая манифестация герпетической инфекции (за 3 нед до развития МЭЭ); 4) обнаружение вируса простого герпеса при лабораторном и серологическом исследовании [198]. Последний критерий включает: а) обнаружение вирусных частиц методом иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках со дна свежего вскрывшегося пузыря; б) определение вирусной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции; в) сероконверсию, т. е. появление в сыворотке крови специфических антител разных классов. Свидете-

тельством ранее перенесенной герпетической инфекции являются поздние антитела класса IgG, при первичном заболевании в острой фазе обнаруживаются ранние антитела класса IgM. Наличие двух и более баллов по предложенной шкале подтверждает этиологическую роль вируса простого герпеса в развитии МЭЭ.

Доказана способность других вирусов индуцировать МЭЭ, таких как аденовирус, вирус гепатита С, цитомегаловирус, ВИЧ [5, 150]. Имеются сообщения о связи МЭЭ с вакцинацией против дифтерии, столбняка, полиомиелита, с активной иммунизацией против гепатита В, с введением комплексной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи [33].

Среди лекарственных средств, являющихся причиной развития МЭЭ, чаще всего упоминаются барбитураты, нестероидные противовоспалительные средства, пенициллины, сульфаниламиды и фенотиазины. По данным А. Oakley [2009], лекарственноиндуцированная многоформная экссудативная эритема встречается менее чем в 10 % случаев [5].

При ретроспективном анализе 77 случаев МЭЭ и ССД С. Léauté-Labrèze et al. (2000) выявили, что оба заболевания у детей чаще всего индуцирует инфекция, причем МЭЭ в большинстве случаев вызывает вирус простого герпеса, а ССД – микопlasма пневмонии [33]. У взрослых пациентов индуктором МЭЭ чаще всего выступает вирус простого герпеса, а развитие ССД – ТЭН, по мнению авторов, обусловлено применением лекарственных средств. В зарубежном обзоре 61 случая буллезной формы МЭЭ и ССД – ТЭН у детей за 10-летний период приводятся данные о том, что причиной МЭЭ в 82 % случаев является инфекция (в основном вирус простого герпеса), а в 18 % – лекарственные средства [29]. По данным авторов, абсолютное большинство (91 %) случаев ССД у детей связано с применением лекарственных средств и только 4,5 % случаев индуцировано инфекцией. По результатам этого ретроспективного исследования, ТЭН и переходная форма ССД – ТЭН у детей в 100 % случаев являются лекарственноиндуцированными.

В табл. 13 систематизированы основные и дополнительные дифференциально-диагностические критерии ССД – ТЭН и буллезной формы многоформной экссудативной эритемы.

Дифференциально-диагностические критерии синдрома Стивенса-Джонсона – токсического эпидермального некролиза и многоформной экссудативной эритемы (буллезная форма) у детей [4, 5, 7, 17, 107, 150, 152, сводные данные]

Признак	Многоформная экссудативная эритема	Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)	Переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN)	Токсический эпидермальный некролиз	
				ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен
<i>Основные критерии</i>					
Площадь отслоения эпидермиса	< 10 %	< 10 %	10–30 %	> 30 %	> 10 %
Характер элементов сыпи	Локализованные типичные мишеневидные элементы или возвышающиеся атипичные мишеневидные элементы. Характерен полиморфизм элементов сыпи. Пузыри появляются в центральной части мишеневидных элементов	Распространенные багрово-свиношные или красные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы. Пузыри и пузырьки появляются на фоне пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов. Типичные мишеневидные элементы отсутствуют	Распространенные багрово-свиношные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы. Пузыри появляются на фоне багрово-свиношных пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов. Типичные мишеневидные элементы отсутствуют	Распространенные багрово-свиношные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы. Пузыри появляются на фоне багрово-свиношных пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов. Типичные мишеневидные элементы отсутствуют	Эпидермис отслаивается крупными пластами. Пятна отсутствуют. Мишеневидные элементы сыпи отсутствуют

Признак	Многоформная эксудативная эритема	Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)	Переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN)	Токсический эпидермальный некролиз	
				ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен
<i>Дополнительные критерии</i>					
Преимущественная локализация кожного процесса	Типичная локализация сыпи – дистальные отделы конечностей. Элементы сыпи располагаются симметрично на тыльной поверхности кистей и стоп, разгибательной поверхности предплечий и голеней. Мишеневидные элементы могут быть сгруппированы на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов	Сыпь имеет распространенный характер, может быть ограничена одной или несколькими областями тела. Вначале поражаются лицо, грудь, проксимальные отделы конечностей. Затем сыпь распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, нижние конечности, половые органы, кисти, стопы	Сыпь имеет распространенный характер. Вначале пятна изолированные, располагаются симметрично на коже лица, груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз, быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация сыпи – туловище	ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен
Поражение слизистых оболочек	Отсутствует или вовлечена слизистая оболочка только одного органа. Типичная локализация – полость рта	Могут быть поражены одна или несколько слизистых оболочек. По другим данным, вовлечены слизистые оболочки, как минимум, двух органов	Примерно в 90 % случаев заболевание начинается с поражения слизистых оболочек (глаза, полость рта, нос, гениталии) и быстро прогрессирует до обширной эксфолиации эпидермиса.	ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен
			Характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек многих органов и систем	ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен

Признак	Многоформная эксудативная эритема	Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)	Переходная форма ССД – ТЭН (overlapping SJS – TEN)	Токсический эпидермальный некролиз	
				ТЭН с пятнами	ТЭН без пятен
Преимущественная локализация поражения слизистой оболочки	Губы и внутренняя поверхность щек	Полость рта, глаза, мочеполовая система, анальная область	Желудочно-кишечный тракт (полость рта, пищевод, желудок, кишечник, анус). Глаза Дыхательная система (полость носа, гортань, трахея, бронхи) Мочеполовая система (мочеточники, мочевой пузырь, уретра, влагалище)		
Характер поражения слизистой оболочки	Вначале гиперемия слизистой оболочки губ и внутренней поверхности щек, затем образуются пузырьки, которые быстро вскрываются и образуются эрозивная поверхность	Обширное эрозивное поражение слизистой оболочки Потяжести и обширности может преаггировать над кожными повреждениями и выступать на передний план	Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, поэтому пациенты не в состоянии принимать пищу, пить воду, разговаривать. В тяжелых случаях развиваются язвенно-некротические изменения слизистой оболочки вплоть до их тотального отслоения		
Основная причина	Инфекция – 90 %. Лидирует вирус простого герпеса. Лекарственные средства < 10 %	Инфекция. Лидирует вирус простого герпеса, по другим данным – микоплазма пневмонии	Лекарственные средства > 60–80 %, по некоторым данным – до 100 %		
Склонность к рецидивам	Рецидивы наблюдаются часто, связаны с реактивацией инфекции, вызванной вирусом простого герпеса типов 1 и 2	Рецидивы наблюдаются редко (кроме случаев, обусловленных повторным поступлением в организм лекарственного средства – индуктора ССД – ТЭН)			

Дифференциальный диагноз ССД – ТЭН включает также аутоиммунные буллезные дерматозы, такие, как линейный IgA дерматоз, паранеопластический пемфигус, вульгарную пузырчатку, буллезный пемфигоид [7]. Основу диагностики этих заболеваний составляет гистологическое исследование в сочетании с иммуногистохимическим, причем последнее играет определяющую роль в связи с высокой чувствительностью и специфичностью. Дифференциально-диагностическими признаками при гистологическом исследовании являются локализация отслоения эпидермиса (эпидермо-дермальное, внутриэпидермальное) и клеточный состав инфильтрата (нейтрофилы, эозинофилы). В настоящее время «золотым стандартом» диагностики буллезных дерматозов признана прямая и непрямая иммунофлюоресценция [199]. Оба метода позволяют выявить отложения в дерме IgA, IgG, C3-компонент системы комплемента, определить характер и локализацию флюоресценции. Среди вышеназванных буллезных дерматозов в детском возрасте обычно требуется дифференциальный диагноз ССД – ТЭН с **линейным IgA буллезным дерматозом**, для которого характерны линейное расположение IgA в сосочковом слое дермы и инфильтрация сосочков нейтрофилами.

Дифференциальный диагноз ССД – ТЭН со **стафилококковым синдромом ошпаренной кожи** (англ. *staphylococcal scalded skin syndrome*, известный под аббревиатурой SSSS) утратил в последние годы актуальность в связи с относительно редкой встречаемостью SSSS (0,09–0,13 случаев на 1 млн населения в год) [цит. по [7]].

10. ЛЕЧЕНИЕ

10.1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Все лекарственные средства, которые пациент принимал до манифестации ССД – ТЭН, подлежат немедленной отмене при развитии первых симптомов болезни или подозрении на нее. Общие подходы к лечению при ССД – ТЭН сходны с таковыми при термических ожогах. Однако воздействие термического фактора является кратковременным по продолжительности (несколько секунд), а ССД – ТЭН прогрессирует в течение нескольких дней после госпитализации. Хотя некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при ССД – ТЭН, площадь поражения кожного покрова в обоих случаях может быть значительной. Основные принципы ухода и лечения пациентов с ССД – ТЭН включают:

- постоянный контроль температуры окружающей среды;
- тщательный общий уход при строгом соблюдении правил асептики;
- создание стерильного микроокружения;
- отказ от каких-либо прилипающих (адгезивных) материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками в период разгара болезни;
- обеспечение стабильного доступа к периферической вене вне зоны поражения кожи;
- организацию раннего энтерального питания через назогастральный зонд с последующим переходом на самостоятельный прием пищи;
- профилактику стрессовой язвы желудочно-кишечного тракта;
- специфическую терапию (системные глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, моноклональные антитела против цитокинов, циклоспорин);
- антикоагулянтную терапию (профилактика ДВС-синдрома и тромбозов);
- коррекцию водно-электролитных нарушений;
- медикаментозный контроль боли и тревоги.

Все виды терапевтических воздействий, в которых нуждается пациент с ССД – ТЭН, могут быть сгруппированы следующим образом: организация микроклимата и питания, системное лечение, местное лечение.

10.2. ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОКЛИМАТА И ОБЩЕГО УХОДА

Пациенты с ССД – ТЭН подлежат обязательной госпитализации в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии (оптимально – в палаты для ожоговых больных). Важным направлением в лечении является достижение требуемых параметров микроклимата и правильная организация общего ухода. Тактика ведения пациентов с ССД – ТЭН такая же, как при термических ожогах. Необходимо обеспечить максимально возможные стерильные условия, чтобы не допустить экзогенного инфицирования. Пациент должен находиться в теплой палате, оснащенной бактерицидными лампами, под согревающим каркасом. Для уменьшения потерь тепла через кожу рекомендуется поддерживать температуру окружающей среды в пределах 30–32°C. С этой целью можно использовать также тепловые экраны, инфракрасные лампы и специальные кровати. Растворы для гигиенического ухода и антисептической обработки кожи и слизистых оболочек должны быть теплыми. Перед применением их рекомендуется подогреть до 35–38°C [46]. Учитывая обширность поражения кожного покрова и высокий риск септических осложнений, предпочтительным является открытый способ лечения кожных повреждений с использованием аэротерапевтических установок, флюоридизирующих кроватей «Клиниatron», палат с ламинарным потоком стерильного подогретого воздуха. В связи с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов необходимы своевременная интубация и искусственная вентиляция легких.

10.3. ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ

При обширном деструктивном повреждении слизистой оболочки полости рта и пищевода и невозможности приема пищи

через рот показано парентеральное питание. По мере стабилизации процесса рекомендуется ранний переход на энтеральное питание. Доказано, что раннее энтеральное питание снижает риск стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, предотвращает бактериальную транслокацию и энтерогенное инфицирование, отягощающее прогноз ССД – ТЭН.

Суточная калорийность пищи рассчитывается исходя из потребности 30–35 ккал/кг/сут. Для предупреждения отрицательного азотистого баланса потребление белка должно составлять не менее 1,5 г/кг/сут, оптимально – 1,5–2,5 г/кг/сут. Дети весом менее 20 кг, находящиеся только на парентеральном питании, нуждаются в увеличении количества белка до 3,0–3,5 г/кг/сут.

Согласно ранее существовавшей точке зрения, уровень энергозатрат у детей с ССД – ТЭН такой же, как у пациентов с ожогами, поэтому потребность в энергии в течение суток должна быть практически одинаковой. В одной из недавно опубликованных работ Т. Maeyes et al. (2008) приводят результаты сравнительного исследования суточной потребности в энергии пациентов детского возраста с ССД – ТЭН и ожоговой травмой. Они отмечают, что потребность в энергии детей с ССД – ТЭН приблизительно на 600 ккал/сут, или на 22 % ниже по сравнению с пациентами, получившими ожоговую травму [200]. По мнению других авторов, для адекватной компенсации возросших энергозатрат и потерь белка при ССД – ТЭН суточное количество поступившей энергии должно составлять не менее 120 % от должной (расчетной) величины основного обмена, отражающей базальный метаболизм, а поступление в организм белка – не менее 3 г/кг/сут [201].

Основной обмен (ОО) – минимальный уровень энергозатрат, необходимый для поддержания жизнедеятельности организма в условиях покоя. Для каждой возрастной группы установлены и приняты в качестве стандартов определенные величины основного обмена. Для взрослого человека среднее значение величины основного обмена составляет 1 ккал/кг/ч (4,19 кДж), для детей в возрасте 7 и 12 лет – соответственно 1,8 ккал/кг/ч и 1,3 ккал/кг/ч. Должную величину основного обмена можно рассчитать по уравнениям с

учетом пола, возраста, длины и массы тела. Ниже приведены уравнения для расчета величины основного обмена у детей обоего пола в возрасте 10–18 лет:

Девочки	Основной обмен, ккал/сут = (масса тела, кг × 7,4) + (длина тела, м × 482) + 217
Мальчики	Основной обмен, ккал/сут = (масса тела, кг × 16,6) + (длина тела, м × 77) + 572

Интенсивность основного обмена значительно меняется у пациентов с ССД – ТЭН. Модифицированный вариант уравнения для расчета величины энергозатрат и, соответственно, суточной потребности в энергии детей с ССД – ТЭН представлен ниже [200]:

Потребность в энергии, ккал/сут = (масса тела, кг × 24,6) + (площадь экфоляции, % × 4,1) + 940 ккал

Согласно математическим расчетам, суточная потребность в энергии, необходимая для поддержания жизнедеятельности организма и восполнения энергозатрат у детей с ССД – ТЭН, в среднем на 30 % превышает должную величину основного обмена (ОО, ккал/сут × 1,3).

10.4. СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

10.4.1. Системные глюкокортикостероиды

Полярность точек зрения специалистов разного профиля относительно использования глюкокортикостероидов при ССД – ТЭН очевидна. В одном из зарубежных руководств по аллергическим болезням приводится анализ мнений терапевтов, дерматологов и педиатров о целесообразности и эффективности системных ГКС при синдроме Стивенса-Джонсона, которые изложены в соответствующих учебниках [202]. Подчеркивая дискуссионность вопроса и отсутствие убедительных данных в поддержку использования глюкокортикостероидов при ССД, терапевты склоняются, однако, к необходимости их назначения в тяжелых случаях в стартовых высоких и умеренно высоких дозах. Дерматологи более категоричны в своих суждениях и в большинстве случаев не-

гativement относятся к глюкокортикостероидной терапии при ССД, вплоть до утверждения о недопустимости применения системных ГКС при данной патологии. Более сдержанной является позиция педиатров, подчеркивающих необходимость дальнейших проспективных исследований эффективности глюкокортикостероидов при ССД и ТЭН. Специалисты в области педиатрии не отрицают возможность использования кортикостероидных гормонов, особенно при тяжелом течении ССД, осторожно делая вывод о том, что раннее назначение короткого курса преднизона может предотвратить прогрессирование патологического процесса. Ссылаясь на собственный опыт, Р. Паттерсон и соавт. (2000) настоятельно рекомендуют раннее назначение при ССД системных глюкокортикостероидов в адекватной дозе и считают неэтичным проведение контролируемого исследования по исключению ГКС из схем лечения данного заболевания [202]. По мнению исследователей, терапия системными ГКС также обязательна при синдроме Лайелла. При своевременном назначении их в адекватных дозах наблюдается быстрая положительная динамика кожных и системных проявлений. Но в одном из последних руководств по детской аллергологии сообщается о том, что при распространенной эксфолиации эпидермиса высокие дозы системных ГКС замедляют эпителизацию, способствуют деструктивным изменениям слизистых оболочек и увеличивают вероятность септических осложнений [203]. Согласно точке зрения авторов, системные глюкокортикостероиды вводятся при ТЭН только парентерально, доза их подбирается индивидуально (от 4 до 32 мг дексаметазона в сутки) и к 12–14-м суткам (пик септических осложнений) должна быть снижена до минимально необходимой. Некоторые зарубежные авторы также утверждают, что лечение системными глюкокортикостероидами пациентов с ССД – ТЭН ассоциируется с высоким риском осложнений и смертельного исхода [122, 204]. В связи с этим S. J. Parrillo et al. (2007) считают, что глюкокортикостероиды при ССД – ТЭН противопоказаны [204]. По их мнению, приоритет в лечении заболевания сохраняется за циклофосфамидом, плазмаферезом, гемодиализом и внутривенными имму-

ноглобулинами. Имеются сообщения о том, что системные ГКС замедляют процесс выздоровления пациентов с ССД – ТЭН, увеличивая риск септических осложнений, маскируя ранние признаки сепсиса и тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, и тем самым повышают смертность [19, 46]. По результатам одного неконтролируемого проспективного исследования, летальность в группе больных ССД – ТЭН, получавших системные ГКС, была в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, которым не назначали кортикостероидные гормоны [205]. Кроме того, в литературе описаны случаи развития ТЭН у пациентов, находившихся на длительном лечении глюкокортикостероидами [206, 207].

Наряду с этим имеются сообщения об успешном применении системных глюкокортикостероидов при ССД – ТЭН. Сторонники гормональной терапии утверждают, что системные ГКС подавляют классический клеточно-опосредованный иммунный ответ, развивающийся на ранних стадиях патологического процесса, и их применение при ССД – ТЭН патогенетически обосновано [208]. Представляет интерес ретроспективный анализ сообщений о результатах лечения ССД – ТЭН у детей и взрослых в Японии, опубликованных в медицинских журналах за период 2000–2006 гг. [209]. Анализируются 52 случая ССД и 65 случаев ТЭН. Пациенты получали системные глюкокортикостероиды или комбинированную терапию (системные ГКС, ВВИГ в высоких дозах и/или плазмаферез). Комбинированное лечение назначали при неэффективности монотерапии системными ГКС и быстром прогрессировании симптомов. Обращает внимание тот факт, что 80,8 % пациентов с ССД и 60,0 % с ТЭН лечились только системными глюкокортикостероидами, из них $\frac{1}{3}$ больных ССД и столько же пациентов с ТЭН получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 125 ~ 1000 мг/сут в течение 3 дней. Авторы отмечают высокую эффективность монотерапии ССД – ТЭН системными глюкокортикостероидами. Из общего числа пациентов, лечившихся кортикостероидами (81 чел.), только один больной (76 лет, ССД, пульс-терапия) умер. По мнению исследователей, сверхвысокие дозы системных глюкокортикостероидов (пульс-терапия) могут с успехом применяться для лечения ССД у детей и взрослых. При

отсутствии клинического эффекта монотерапии ГКС рекомендуется комбинация сверхвысоких доз системных глюкокортикостероидов с ВВИГ. Комбинированная терапия (ГКС в сверхвысоких дозах плюс внутривенные иммуноглобулины плюс плазмаферез) показана также при прогрессировании ТЭН, хотя риск летального исхода в таких случаях всегда существует. Авторы ставят вопрос о необходимости поиска генетических маркеров, определяющих предрасположенность к прогрессирующему течению ТЭН, несмотря на интенсивные своевременно начатые лечебные мероприятия.

Вопрос о дозе и длительности лечения системными ГКС также является дискуссионным. Многие авторы подчеркивают, что при ССД и ТЭН предпочтительны сверхвысокие (ударные) дозы системных глюкокортикостероидов, вводимые за короткий промежуток времени (пульс-терапия) [25, 210]. Они могут быть эффективны только при раннем применении – в начале болезни [202].

Согласно классической схеме пульс-терапию проводят метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/сут (но не более 1000 мг/сут) внутривенно в течение трех последовательных дней. В протоколах лечения ССД – ТЭН у детей D. W. Metry et al. (2003) приводят дозу метилпреднизолона 16 мг/кг/сут, вводимую в течение трех дней до назначения ВВИГ и в течение трех дней параллельно с ними [211]. В то же время Y. Yamane et al. (2007) рекомендуют ограничить длительность пульс-терапии тремя днями [209]. M. Spies et al. (2001) также сообщают о применении системных глюкокортикостероидов при ССД – ТЭН в сверхвысоких дозах в течение 2 ± 1 дней [25]. Противопоказания для кратковременного лечения ударными дозами метилпреднизолона по жизненным показаниям отсутствуют. Пульс-терапию глюкокортикостероидами прерывают немедленно, без постепенной отмены. При отсутствии эффекта пульс-терапии глюкокортикостероидами необходимо введение ВВИГ в высоких дозах.

В других протоколах лечения пациентов с ССД – ТЭН (подростки старше 15 лет и взрослые) приводится пульс-терапия дексаметазоном внутривенно в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение 3 дней [212].

В рекомендациях по диагностике и лечению синдрома Стивенса-Джонсона, изложенных в работе D. A. Wetter et al. (2010), указывается доза метилпреднизолона 2–2,5 мг/кг/сут внутривенно, распределенная на несколько введений [139]. По мнению авторов статьи, введение системных глюкокортикостероидов целесообразно только на ранней стадии болезни и оправдано исключительно в тяжелых случаях. Метилпреднизолон рекомендуется вводить в течение нескольких дней.

В литературе содержится неоднозначная трактовка септических осложнений, связанных с применением системных ГКС в сверхвысоких и средних дозах, а также противоречивая оценка их влияния на частоту летальных исходов. Однако последнее слово в этом споре остается за японскими учеными. Так, Y. Yamane et al. (2007) в аналитическом обзоре утверждают, что благодаря глюкокортикостероидной терапии ССД – ТЭН в Японии за 17 лет удалось достигнуть значительного снижения числа летальных исходов у взрослых и детей [209]. За период 1981–1997 гг. показатели смертности при ССД снизились с 6,3 % до 1,9 %, при ТЭН – с 21,6 % до 6,2 % [213]. Результаты данного исследования не позволяют категорично заявить о необходимости исключения системных глюкокортикостероидов из протоколов лечения всех больных ССД – ТЭН. Безусловно, необходим дифференцированный подход к терапии глюкокортикостероидами, индивидуальный подбор их дозы и длительности лечения. Следует учитывать не только тяжесть и распространенность поражения кожи и слизистых оболочек, но и наличие сопутствующих заболеваний, ранних осложнений ССД – ТЭН, а также принимать во внимание этиологический фактор болезни.

Согласно результатам проспективного многоцентрового европейского исследования, выполненного в последние годы, ни системные глюкокортикостероиды, ни внутривенные иммуноглобулины не могут быть рекомендованы в качестве стандарта терапии ССД – ТЭН, так как не обладают доказанными преимуществами и не влияют существенно на смертность пациентов в сравнении с рационально организованным общим уходом [187]. Однако ав-

торы отмечают, что в больших когортах пациентов с ССД – ТЭН, лечившихся системными глюкокортикостероидами, наблюдается тенденция положительного клинического эффекта. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, позволяющие сделать окончательные выводы об эффективности и безопасности этой группы лекарственных средств с позиций доказательной медицины.

В то же время имеются сообщения о том, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах герпесассоциированного ССД – ТЭН может приводить к активации инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и рецидиву ССД – ТЭН и многоформной экссудативной эритемы [46, 214]. В. R. D. Pozzo-Magana et al. (2011) в систематическом обзоре анализируют успешность лечения глюкокортикостероидами и наличие осложнений в группе, включавшей 20 детей в возрасте 6–15 лет, из них ССД диагностирован у 19 чел., переходная форма ССД – ТЭН имела место у 1 ребенка [39]. Пациенты получали преднизолон либо преднизон в дозе 1 мг/кг/сут или метилпреднизолон в дозе 4 мг/кг/сут в течение 5–7 дней. Срок достижения ремиссии колебался от 7 до 16 сут (у одного пациента – 30 сут), хотя позитивный фармакологический ответ был отмечен у 14 детей в течение 1–4 сут. Инфекционные осложнения со стороны кожи наблюдались у 3 детей, облитерирующий бронхолит выявлен у 2 пациентов. Летальных исходов ССД – ТЭН в данной группе пациентов не было зарегистрировано.

Таким образом, системные ГКС по-прежнему занимают приоритетное место в лечении ССД – ТЭН у взрослых и детей, несмотря на противоречивый характер данных об их эффективности, неоднозначную трактовку септических осложнений и оценку влияния на показатели летальности. Опираясь на опыт большинства зарубежных коллег из разных стран мира, следует признать, что применение этой группы лекарственных средств при ССД – ТЭН патогенетически обосновано. Подавляя классический клеточно-опосредованный иммунный ответ на ранних стадиях болезни, системные ГКС способны в ряде случаев предотвратить

прогрессирование патологического процесса. В протоколах лечения ССД – ТЭН отдается предпочтение пульс-терапии и раннему применению глюкокортикостероидных гормонов.

10.4.2. Внутривенные иммуноглобулины

Внутривенные иммуноглобулины представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, изготовленные из плазмы большого числа (от 3 000 до 10 000 человек) здоровых доноров. Они включают широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека, а также естественные аутоантитела. ВВИГ содержат преимущественно *IgG* (90–98 %), небольшое количество *IgA* и *IgM*, растворимые рецепторы – *CD4* и *CD8*, белки главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) и некоторые цитокины. Клинический эффект ВВИГ в лечении ССД – ТЭН достигается благодаря наличию в них естественных анти-*Fas*-антител. Они способны ингибировать связывание *FasL*-лиганда с комплементарным ему рецептором *Fas* (*CD95*) и блокировать *Fas* (*CD95*)-опосредованный апоптоз кератиноцитов. Это предотвращает дальнейшую эксфолиацию эпидермиса, обуславливает снижение числа септических осложнений и увеличивает выживаемость больных.

В настоящее время за рубежом накоплен достаточно большой опыт успешного лечения ВВИГ пациентов с ССД – ТЭН [215, 216]. Интересные наблюдения по применению ВВИГ у детей приводят D. W. Metry et al. [211]. Авторы обобщают собственный опыт использования ВВИГ у 7 пациентов с ССД в возрасте 3–15 лет и анализируют 28 случаев ССД – ТЭН у детей, описанных в литературе. Из числа наблюдаемых ими пациентов пять детей получали в течение 1–4 сут до применения ВВИГ системные ГКС (один ребенок продолжал получать гормоны в течение трех дней параллельно с ВВИГ). ВВИГ вводили в средней суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 4-х последовательных дней (средняя суммарная доза – 2 г/кг, колебания от 1,2 до 4,0 г/кг). Прекращение кожных высыпаний отмечалось у всех пациентов в среднем через двое суток после начала введения ВВИГ. Эффективность высоких доз ВВИГ у 48 детей и взрослых с ТЭН,

лечившихся в ведущих дерматологических центрах Европы, подтверждают С. Prins et al. [215]. По данным проведенного авторами ретроспективного анализа, у 90 % пациентов в сроки от 1 до 6 дней (в среднем – 2,3 дня) после введения ВВИГ прекратилось отслоение эпидермиса и была достигнута стабилизация процесса. Об успешных результатах лечения ВВИГ в высоких дозах 12 пациентов с ТЭН (среди них было 4 детей в возрасте 7–12 лет) сообщается в проспективном несравнительном исследовании из Кувейта [217]. Согласно стандартному протоколу лечения, все пациенты получали ВВИГ в дозе 0,5–1,0 г/кг/сут в течение 4–5 дней. Промежуток времени от момента манифестации ТЭН до начала введения ВВИГ варьировался от 1 до 3 дней, стабилизация процесса достигнута в среднем через 2,83 дня (1–5 дней). Период реэпителизации составил в среднем 7,33 дня (5–13 дней), продолжительность госпитализации – от 7 до 21 сут. Многие другие зарубежные исследователи отмечают положительный клинический эффект высоких доз ВВИГ у детей и взрослых с токсическим эпидермальным некролизом [218–221].

Однако в литературе имеются также сообщения противоположного характера. Так, N. Vachot et al. (2003) проведено проспективное несравнительное исследование эффективности ВВИГ у 34 взрослых пациентов с ССД – ТЭН [222]. Внутривенные иммуноглобулины вводили в дозе 1 г/кг/сут в течение двух дней. Системные глюкокортикостероиды пациенты не получали. Выводы французских специалистов достаточно категоричны. По их мнению, ВВИГ не предотвращают прогрессирование эксфолиации эпидермиса, не влияют на сроки заживления дефектов кожи и не снижают показатели смертности пациентов с ССД – ТЭН. Согласно результатам исследования, удельный вес выживших составил 68 %, а средний срок заживления кожи – 18 дней. Неоднозначная оценка эффективности ВВИГ при ССД – ТЭН подтверждает необходимость проведения дальнейших сравнительных контролируемых исследований. Однако уже сегодня, опираясь на клинический опыт большинства зарубежных коллег из различных стран мира, следует признать, что ВВИГ в высоких дозах могут с успехом применяться для лечения ССД – ТЭН у детей.

Факторы, влияющие на успешность терапии внутривенными иммуноглобулинами ССД – ТЭН

Возраст. Согласно шкале SCORTEN, возраст пациента старше 40 лет является одним из предикторов летального исхода ТЭН [184, 223]. В многоцентровом ретроспективном исследовании С. Prins et al. (2003) сравнивают средний возраст выживших и умерших пациентов с ССД – ТЭН, получавших ВВИГ в высоких дозах [215, 224]. Он составил соответственно $39,6 \pm 23,2$ и $66,2 \pm 12,8$ лет, причем 4 из 6 умерших пациентов были в возрасте старше 70 лет. Все дети в возрасте от 4 до 16 лет, получавшие ВВИГ, выжили. D. W. Metry et al. (2003) также приводит результаты успешного лечения внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах 7 детей с ССД в возрасте от 3 до 15 лет (в двух случаях – монотерапия ВВИГ) [211]. Все пациенты остались живы. Следует отметить, что у детей до трех лет жизни ССД – ТЭН наблюдается относительно редко. Правда, R. L. Sheridan et al. (2002) анализируют осложнения в отдаленный период ТЭН у 11 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, что подтверждает вероятность развития болезни даже у детей грудного возраста [170]. Все пациенты выжили. В то же время Y. Yamane et al. (2007) сообщают, что из 5 умерших пациентов с ССД – ТЭН ($n = 117$) было четверо взрослых, из них трое в возрасте старше 70 лет и один ребенок 3-летнего возраста [209]. У ребенка площадь отслоения эпидермиса занимала более 90 % поверхности тела. Он получал пульс-терапию метилпреднизолоном и внутривенные иммуноглобулины в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 4 дней.

Размер площади отслоения эпидермиса. Первоначальная площадь отслоения эпидермиса, превышающая 10 % поверхности тела, также является предиктором летального исхода по шкале SCORTEN. Так, С. Prins et al. (2003) отмечают в аналитическом обзоре, что площадь отслоения эпидермиса у выживших пациентов с ССД – ТЭН, лечившихся ВВИГ в высоких дозах, составила в среднем $42,0 \pm 20,0$ % от общей поверхности тела, у умерших – $65,0 \pm 30,7$ % [215, 224]. Однако J. T. Trent et al. (2003) подчеркивают, что введение ВВИГ в высоких дозах позволяет значительно

уменьшить смертность пациентов с ТЭН даже при значительной площади эксфолиации [223]. По данным авторов, из 16 взрослых пациентов, получавших ВВИГ в высоких дозах, умер только один пациент. Позитивный фармакологический ответ в виде стабилизации кожного процесса и прекращения эксфолиации эпидермиса отмечался в среднем через 3,75 сут от начала введения внутривенных иммуноглобулинов.

Согласно результатам исследований D. W. Metry et al. (2003), в группах пациентов, не получавших глюкокортикостероидные гормоны, более быстрый клинический ответ на введение ВВИГ в высоких дозах наблюдался при ССД (в среднем через 24 ч), чем при ТЭН (в среднем через 48–72 ч) [211]. Следовательно, быстрота развития позитивного фармакологического ответа на лечение ВВИГ может зависеть от площади эксфолиации эпидермиса, определяющей клинический вариант болезни (синдром Стивенса-Джонсона, переходная форма ССД – ТЭН, токсический эпидермальный некролиз).

Состояние функции почек пациента. Имеются данные о том, что при введении ВВИГ, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу, возможно развитие острой почечной недостаточности [225, 226]. Правда, J. Kobosko et al. (1993) отмечают, что снижение функции почек имело место у большинства пациентов еще до применения ВВИГ, но введение последних усугубило эти нарушения [226]. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования также свидетельствуют о том, что у половины умерших пациентов с ССД – ТЭН, получавших ВВИГ в высоких дозах, имелись признаки острой почечной и/или сердечно-сосудистой недостаточности [215, 224]. В работе M. Stella et al. (2001) анализируются результаты лечения ВВИГ в высоких дозах 9 пациентов с ТЭН [216]. У одного из 8 выживших пациентов развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа. В проспективном несравнительном исследовании эффективности внутривенных иммуноглобулинов при ССД–ТЭН N. Vachot et al. (2003) подчеркивают, что риск летального исхода ТЭН у пациентов с низкой клубочковой фильтрацией выше, чем

у больных с нормальной функцией почек [222]. Этим пациентам требуется коррекция дозы ВВИГ соответственно уровню клубочковой фильтрации. При клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин введение ВВИГ противопоказано. Следует принимать во внимание тот факт, что нарушение функции почек может существенно ухудшить прогноз ССД – ТЭН и подвергнуть сомнению успех любой терапии.

Доза ВВИГ. Описаны различные схемы лечения ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами. По мнению D. W. Metzger et al. (2003), наиболее эффективной и безопасной дозой для детей является 0,5–1,0 г/кг/сут в течение трех последовательных дней (средняя суммарная доза – 3 г/кг) [211]. Режим дозирования ВВИГ у взрослых пациентов с ТЭН, представленный в разных источниках, неодинаков. В работах P. D. Ghislain et al. (2002) и I. Viard et al. (1998) указывается доза 0,2–0,75 г/кг/сут, вводимая в течение четырех дней подряд [46, 127]. Индийские специалисты рекомендуют вводить ВВИГ пациентам с нормальной функцией почек в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (средняя суммарная доза – 2 г/кг) [227]. Японские ученые Y. Yamane et al. (2007) считают оптимальной дозу ВВИГ, равную 0,4 г/кг/сут, вводимую в течение 3 дней подряд [209]. Подводя итог результатам многих исследований, посвященных лечению ССД – ТЭН, N. Mittmann et al. (2007) отмечают, что доза ВВИГ, вводимая в течение 1–5 дней, может варьироваться у взрослых пациентов от 0,2 г/кг/сут до 2 г/кг/сут [228].

C. Prins et al. (2003) сравнили суммарную дозу ВВИГ у выживших и умерших пациентов с ССД – ТЭН [215]. Она составила соответственно $2,8 \pm 1,0$ г/кг и $2,0 \pm 0,59$ г/кг массы тела. Анализируя результаты применения ВВИГ при ССД – ТЭН у 48 взрослых пациентов и детей, авторы приходят к выводу, что наиболее эффективной дозой является суммарная доза 3 г/кг, вводимая в течение трех последовательных дней (1 г/кг/сут в течение 3 дней). Ответная реакция организма (прекращение высыпаний, отсутствие прогрессии эксфолиации эпидермиса) у большинства пациентов наблюдается уже в первые двое суток с момента введения ВВИГ. Внутривенные иммуноглобулины в такой же дозе (1 г/кг/сут)

J. T. Trent et al. (2003) вводили пациентам с ТЭН в течение 4 дней подряд [223]. Согласно полученным результатам, удельный вес выживших пациентов составил 93,75 %. Аналогичные рекомендации по дозе и продолжительности лечения ВВИГ пациентов с ТЭН изложены в работе P. A. Klein [137].

Представляет интерес сообщение K. Mangla et al. (2005) об успешном лечении в индийском госпитале 10 детей с ТЭН в возрасте от 6 мес до 12 лет ультранизкими дозами ВВИГ, которые составили 0,05–0,1 мг/кг/сут [229]. Пациенты получали также антибиотики и поддерживающую терапию. По опубликованным данным, в среднем через 2,1 сут с момента начала лечения ВВИГ прекратилась эксфолиация эпидермиса, период реэпителизации составил в среднем 8,1 сут. Летальные исходы в процессе лечения не были зарегистрированы, системные осложнения отсутствовали. Авторы статьи обсуждают вопрос о необходимости дальнейших рандомизированных контролируемых исследований по оптимизации дозы ВВИГ у детей с ТЭН.

Срок начала лечения ВВИГ. В многоцентровом ретроспективном исследовании C. Prins et al. (2003) анализируют длительность промежутка времени от начала манифестации ССД – ТЭН до момента введения ВВИГ [215, 224]. Она составила в среднем $6,8 \pm 6,1$ сут у выживших пациентов (колебания от 2 до 30 сут) и $10,2 \pm 4,3$ сут у умерших (колебания от 3 до 15 сут). До введения ВВИГ пациенты получали другие виды лечения. В связи с недостаточным эффектом терапии они были переведены в университетские клиники дерматологических центров, где в протоколы лечения ССД – ТЭН были включены внутривенные иммуноглобулины. В пилотном исследовании I. Viard et al. (1998) ВВИГ в высоких дозах назначали пациентам с ТЭН в среднем через 3,6 сут с момента появления первых повреждений кожи (колебания от 2 до 5 дней) [127]. Все пациенты (8 взрослых, 2 ребенка) остались живы. По данным D. W. Metry et al. (2003), промежуток времени от начала болезни до введения ВВИГ составил у 7 наблюдаемых ими детей с ССД в среднем 2,7 сут, а у 28 пациентов с ССД – ТЭН, сведения о которых были получены из публикаций, – в среднем 3,9 сут [211].

Представляет интерес точка зрения N. Vachot et al. (2003) относительно оптимальных сроков начала лечения ВВИГ пациентов с ССД – ТЭН [222]. Авторы наблюдали клинический эффект терапии при введении ВВИГ после 4 сут от начала заболевания. По их мнению, применение ВВИГ в более ранние сроки не предотвращает прогрессирование эксфолиации эпидермиса.

Различия в составе коммерческих препаратов ВВИГ разных фирм-производителей. Промышленные ВВИГ, применяющиеся в терапевтических целях, должны соответствовать стандартам, установленным Европейской и Американской Фармакопеями. ВВИГ содержат *IgG*, а также небольшое количество *IgA* и *IgM*. Распределение субклассов *IgG* в коммерческих препаратах ВВИГ соответствует профилю нормальной сыворотки человека. Современные технологии получения ВВИГ предусматривают высокую степень очистки препаратов и ограничение комплементактивирующей активности и концентрации агрегантов *IgG*, являющихся основной причиной нежелательных лекарственных реакций. Особое внимание в процессе производства ВВИГ уделяется разрушению и удалению потенциальных вирусных контаминантов, дезинтегрирующих агентов и вирусных фрагментов [230, 231]. Несмотря на то что принципы очистки ВВИГ за последние два десятилетия практически не изменились, состав коммерческих препаратов ВВИГ, производимых различными фирмами, может несколько различаться. Это связано с особенностями технологии получения целевого продукта донорской плазмы и, следовательно, может оказывать влияние на фармакологический эффект препарата [232]. Различия касаются, прежде всего, концентрации димеров *IgG* (различные условия их образования), наличия в препарате сахарозы, а также растворимых субстанций иммуноглобулинов, отличных от *IgG*, концентрации *IgA* и др. (табл. 14). Любой из вышеназванных компонентов может быть причиной нежелательных лекарственных реакций (анафилаксия, неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, острая почечная недостаточность и др.) [225, 226, 233]. Эти осложнения усугубляют прогноз основной патологии и подвергают сомнению успешность лечения внутривенными иммуноглобулинами.

Сравнительная характеристика некоторых коммерческих препаратов
внутривенных иммуноглобулинов [46, 228]

Описание препарата	Торговое название препарата ВВИГ			
	<i>Gammagard S/D</i>	<i>Iveegam</i>	<i>Gamtine</i>	<i>Gamtex</i>
Фирма-производитель	Вахтер	Вахтер	Вахтер	Вахтер
Форма выпуска	Лиофилизированный порошок для инфузий	Лиофилизированный порошок для инфузий	Стерильный раствор для инфузий	Стерильный раствор для инфузий
Концентрация	5 % и 10 %	10 %	5 % и 10 %	10 %
Скорость инфузии	4,0 мл/кг/ч	2,0 мл/кг/ч	3,6 мл/кг/ч	8,4 мл/кг/ч
Время, необходимое для введения дозы 70 г	5,3 ч	12 ч	2,3 ч	< 2 ч
Вирусинактивация	Растворитель-детергент	Растворитель-детергент Полиэтиленгликоль Трипсин	Растворитель-детергент рН 4,25	Каприлат рН 4,25
Условия хранения	При комнатной температуре	2-8 °С	2-8 °С	2-8 °С, при комнатной температуре
Срок годности	24 мес	24 мес	36 мес	36 мес
рН	6,8	6,4-7,2	4,25	4,25
Осмолярность (мОсм/л)	636 в 5 %-м растворе	> 240	278	260
Содержание сахара	2 % глюкозы в 5 %-м растворе	5 % глюкозы	Не содержит сахар (глицин)	Не содержит сахар (глицин)
Содержание натрия	0,85 %	0,73 %	Следовые качества	Следовые качества
Содержание Ig.A (мкг/мл)	1,6 в 5 %-м растворе	< 10	270	46

Некоторые «примеси», содержащиеся в коммерческих препаратах ВВИГ, могут негативно влиять на биологическую активность молекул IgG, в результате чего не достигается ожидаемый клинический эффект [232]. С. Prins et al. (2003) отмечают, что коммерческие препараты ВВИГ, получаемые из плазмы большого количества доноров, могут иметь неодинаковую Fas-ингибирующую активность, обусловленную различным содержанием анти-Fas-антител [215, 224]. Авторы протестировали 35 образцов препаратов ВВИГ различных фирм на содержание анти-Fas-антител (иммуноблоттинг). В исследуемых образцах были обнаружены значительные колебания уровней анти-Fas-антител и установлено, что, например, Fas-ингибирующая активность Гаммагарда Р/Д (Gammagard S/D) и Эндобулина (Endobulin) существенно ниже, чем Сандоглобулина (Sandoglobulin). N. Bachot et al. (2003) рекомендуют тестировать препараты ВВИГ на содержание анти-Fas-антител перед введением их пациентам с ССД – ТЭН для достижения наилучшего фармакологического ответа [222].

Предшествующая терапия системными глюкокортикостероидами. Некоторые авторы подчеркивают разницу в сроках достижения положительного эффекта ВВИГ у пациентов, лечившихся системными глюкокортикостероидами и не получавших гормоны в качестве стартовой терапии. По наблюдениям D. W. Metry et al. (2003), у пациентов, не лечившихся ГКС, стабилизация кожного процесса наблюдалась через 24–48 ч после введения ВВИГ [211]. У детей, получавших системные глюкокортикостероиды, эффект был достигнут через 48–72 ч после введения ВВИГ. Аналогичная картина имела место при анализе результатов исследований, выполненных и опубликованных другими авторами. На фоне глюкокортикостероидной терапии позитивный ответ на введение ВВИГ у детей с ССД был получен только на 4–7 сут. В то же время у половины пациентов с ССД – ТЭН, в лечении которых не использовали стероиды до назначения ВВИГ, положительная динамика отмечалась уже в первые 24 ч после введения ВВИГ. Авторы делают вывод о том, что предшествующая терапия системными глюкокортикостероидами удлиняет сроки наступления положительного эффекта ВВИГ у детей с ССД – ТЭН.

Монотерапия ВВИГ или комбинированная терапия. Вопрос о целесообразности применения ВВИГ при ССД – ТЭН в качестве монотерапии или в комбинации с системными глюкокортикостероидами и/или другими средствами специфической терапии пока остается открытым. Большинство зарубежных исследователей, изучающих проблему ССД – ТЭН, подчеркивает необходимость дальнейших многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Трудность вопроса состоит в том, что пациенты с ТЭН любого возраста по этическим соображениям не могут быть преднамеренно разделены на группы сравнения для оценки эффективности разных схем терапии и их влияния на показатели летальности.

В медицинской литературе имеются сообщения об успешной монотерапии внутривенными иммуноглобулинами 6 взрослых пациентов и 2 детей с ТЭН [127]. Все 10 больных, получавших ВВИГ в дозе 0,2–0,75 г/кг/сут в течение 4 дней, остались живы. Системные глюкокортикостероиды и другие средства специфической терапии не применяли. Лечение ВВИГ позволило быстро прервать патологический процесс. Ответная реакция организма была достигнута в течение 1–2 сут с момента введения ВВИГ, срок заживления кожных повреждений составил в среднем 6,9 дней (колебания от 4 до 12 дней). Схожие данные получили J. T. Trent et al. [223]. Авторы подчеркивают, что ВВИГ значительно снижают риск летального исхода ТЭН и рекомендуют использовать их в качестве средства специфической терапии ССД – ТЭН. Проведенный D. W. Metry et al. (2003) анализ 9 случаев монотерапии ВВИГ детей с ССД – ТЭН, описанных в медицинской литературе, и двух собственных наблюдений также подтверждают ее успешность [211]. Системные глюкокортикостероиды пациенты не получали. Летальных исходов не было зарегистрировано.

В то же время C. Prins et al. (2003) в аналитическом обзоре 48 случаев ССД – ТЭН отмечают, что каждый четвертый из числа выживших (n = 42) пациентов получал до введения ВВИГ системные глюкокортикостероиды внутрь или внутривенно [215]. Среди 6 умерших пациентов только один мужчина лечился глюкокор-

тикостероидами до назначения ВВИГ. Статистически значимых различий между группами выживших и умерших пациентов в зависимости от предшествующей терапии глюкокортикостероидами авторы не обнаружили. К сожалению, срок наступления позитивного клинического ответа на введение ВВИГ в зависимости от моно- или комбинированной терапии в обзоре не анализируется.

По обобщенным данным, которые приводят в своей работе Y. Yamane et al. (2007), из 5 умерших пациентов с ТЭН двое получали комбинированную терапию (пульс-терапия метилпреднизолоном плюс ВВИГ в высоких дозах), двое – только пульс-терапию системными глюкокортикостероидами [209]. Точных сведений о лечении одного пациента нет. Среди умерших не было пациентов, получавших ВВИГ в качестве монотерапии. Как следует из обзора 117 случаев ССД – ТЭН, пациентам вводили ВВИГ в высоких дозах только при неэффективности пульс-терапии глюкокортикостероидами и прогрессирующей эксфолиации эпидермиса.

Представляют интерес результаты ретроспективного сравнительного исследования эффективности комбинированной терапии внутривенными иммуноглобулинами и системными глюкокортикостероидами 65 пациентов с ССД – ТЭН, пролеченных в Китае в период с января 1993 г. по октябрь 2007 г. [234]. По мнению авторов, благодаря комбинации ВВИГ с глюкокортикостероидами уменьшились показатели смертности пациентов с ССД – ТЭН по сравнению с монотерапией гормонами. Комбинированное лечение в более короткие сроки предотвращало прогрессирование эксфолиации эпидермиса, в результате чего быстрее наступило выздоровление пациентов.

Мы использовали в качестве средств специфической терапии комбинацию сверхвысоких доз метилпреднизолона (пульс-терапия) с высокими дозами ВВИГ у 5 пациентов с ССД – ТЭН. Системные глюкокортикостероиды вводили до начала лечения ВВИГ и продолжали параллельно с ними. У 4 детей к концу вторых – началу третьих суток с момента введения ВВИГ прекратилось отслоение эпидермиса, наметился регресс буллезных элементов сыпи на коже и слизистых оболочках и стабилизировалось

общее состояние. У одного пациента отмечалась положительная динамика заболевания после пульс-терапии солу-Медролом в дозе 28 мг/кг/сут и двухкратного введения ВВИГ в дозе 1 г/кг/сут, но продолжали появляться единичные везикулезные и мелкие буллезные элементы сыпи на коже. Для дальнейшего лечения ребенку был назначен преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы и отменой. Два пациента с ССД – ТЭН получали только системные глюкокортикостероиды (пульс-терапия в дозах 15 мг/кг и 25 мг/кг массы тела соответственно). Все 7 пациентов выздоровели. Малочисленность наблюдений не позволяет сделать научно обоснованный вывод о преимуществах какой-либо из схем лечения ССД – ТЭН.

В качестве примера успешной комбинации пульс-терапии метилпреднизолоном с высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов приводим описание клинического случая.

Пациент С., возраст 6 лет 7 мес., поступил по экстренным показаниям в отделение реанимации МОДКБ 10.10.2008 г. с диагнозом: Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Герпетическая инфекция? Шейная лимфаденопатия.

Заболел остро 05.10.08. Заболевание началось с повышения температуры до 37,5° С, насморка, кашля, увеличения подчелюстных лимфатических узлов. Лечился амбулаторно (амоксикар, амброксол, компрессы с димексидом на подчелюстную область). На 4-й день от начала лечения, утром 09.10.08 появляется эритематозная пятнистая сыпь на лице. При осмотре врач обнаруживает множественные афты на слизистой оболочке полости рта, яркую гиперемию конъюнктивы. Ребенка госпитализируют в инфекционное отделение центральной районной больницы. На фоне инфузионной терапии и внутривенного введения преднизолона в дозе 60 мг отмечается положительная динамика: улучшается общее состояние, угасает сыпь. В связи с подозрением на герпетическую инфекцию ребенку назначают ацикловир.

На следующий день состояние резко ухудшается. Сыпь распространяется на шею, туловище, нижние конечности. Лихорадка до 38,0° С. Нарастает интоксикация. Ребенка переводят в отделение реанимации центральной районной больницы. Проводят инфузионную терапию, повторно внутривенно вводят преднизолон в дозе 90 мг, виролекс в дозе 250 мг. Несмотря на проводимое лечение, состояние прогрессивно ухудшается. Ребенка переводят в Минскую областную детскую клиническую больницу.

Пациент доставлен в приемный покой 10.10.08. в тяжелом состоянии. При осмотре вялый, подавлен, жалуется на боли в ногах. Температура тела $37,5^{\circ}\text{C}$. На лице, туловище, конечностях распространенная крупнопятнистая эритематозная сыпь. В области щек, подбородка, шеи сыпь сливная, вплоть до тотальной гиперемии. На подошвенных поверхностях стоп, ладонных поверхностях кистей буллы размером до 2 см в диаметре и более с тенденцией к слиянию (рис. 4а – в). В области правого соска, на лице, ушных раковинах единичные вскрывшиеся буллы от 0,5 см до 1,0 см в диаметре. Общая площадь отслоения эпидермиса до 10 % поверхности тела. Губы сухие, потрескавшиеся, множественные эрозии красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта. Яркая гиперемия конъюнктивы, выраженная инъекция сосудов, слезотечение, светобоязнь. Крайняя плоть и головка полового члена отечны, ярко гиперемированы.



а)



б)



в)

Рис. 4. Пациент С., 6 лет 7 мес. Синдром Стивенса-Джонсона.

а – б) Множественные эрозии, покрытые корками, в области лба, спинки и крыльев носа, обеих щек, на ушной раковине справа, на шее. Множественные элементы сыпи на груди, животе, эрозии на месте вскрывшихся везикулезных и мелких буллезных элементов. Губы отечные, с трещинами, обильно покрыты геморрагическими корками. Кайма губ ярко-красная. Веки отечные, кожа их гиперемирована, с цианотичным оттенком. Выраженная инъекция сосудов склер.

в) Обширная эрозия на месте лопнувшего пузыря на подошвенной поверхности правой стопы с обрывками эпидермиса по краям. Пузырь, заполненный серозным содержимым, на верхушке фаланги второго пальца стопы. Множественные элементы сыпи по задней поверхности правой голени.

В легких дыхание везикулярное, частота дыханий 22 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, частота сердечных сокращений 112 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления без особенностей. Масса тела 20,0 кг.

Общий анализ крови от 10.10.08: лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 23 %, сегментоядерные 64 %, эозинофилы 0 %, лимфоциты 7 %, моноциты 4 %, плазматические клетки 2 %, эритроциты $4,09 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 112 г/л, цветовой показатель 0,84, тромбоциты 186×10^9 /л, СОЭ 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 10.10.08: общий белок 70,0 г/л, мочевины 6,08 ммоль/л, креатинин 0,066 мкмоль/л, глюкоза 6,45 ммоль/л, билирубин общий 8,2 мкмоль/л, билирубин прямой 1,2 мкмоль/л, билирубин не прямой 7,0 мкмоль/л, АсАТ 36 U/l, АлАТ 66 U/l, кальций 1,10 ммоль/л, натрий 145 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л, хлориды 101 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 10.10.08: цвет желтый, слабомутная, относительная плотность 1,020 кг/л, реакция кислая, белок 0,099 г/л, глюкоза отсутствует, эпителий плоский 1–2, эпителий переходный 1–3, лейкоциты 14–15–20 в полях зрения, эритроциты неизменные 1–3, цилиндры гиалиновые единичные, слизь +++.

Учитывая анамнез болезни (прием амоксициллина, амброксола, компрессы с димексидом, предшествующая ОРВИ), клинические проявления (распространенная эритематозная пятнистая сыпь, буллезное поражение кожи, площадь отслоения эпидермиса менее 10 %, вовлечение слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов), диагностирован синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН). В связи с тяжестью состояния ребенок доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Назначены системные глюкокортикостероиды (метилпреднизолон) внутривенно в сверхвысоких дозах (пульс-терапия) в течение 5 дней: с 10.10.08 по 12.10.08 – по 500 мг в течение 1 ч, 13.10.08 – 250 мг, 14.10.08 –

125 мг. В связи с прогрессирующей эксфолиацией эпидермиса 10.10.08 – 11.10.08 внутривенно введен иммуноглобулин человеческий ГАММА В. В. в виде 5 % раствора 50 мл. Лечение включает цефепим по 1,0 г 2 раза в сут внутривенно, ацикловир 200 мг 3 раза в сут внутривенно (в связи с подозрением на герпетическую инфекцию), флуконазол 120 мг 1 раз в сут 13.10.08 – 16.10.08. Ежедневно проводится инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. На 4-е сутки под общей седацией ГОМК выполняется одномоментная радикальная хирургическая обработка кожи с удалением крупных пузырей на кистях и стопах. Последующая (с 3-го дня) обработка раневой поверхности аэрозолем «Декспантенол» 2 раза в сут. Ежедневная антисептическая обработка кожи 0,05 % раствором хлоргексидина, полоскание рта 0,01 % раствором мирамистина, с шестого дня обработка губ и дефектов в полости рта пастой дентальной солкосерил. Инстилляцией глазных капель растворов гентамицина, ципрофлоксацина, капель «Систейн», корнерегель (декспантенол) 3 раза в день. Гепаринизация инфузионных растворов по 50–100 ЕД гепарина в сут (под контролем коагулограммы), с 20.10.08 по 03.11.08. – курантил 0,025 г по ½ таблетки 3 раза в день.

Смыв из носа на антигены вирусов респираторной группы от 10.10.08: результат отрицательный.

Исследование крови на специфические иммуноглобулины к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу от 11.10.08: IgM к ВПГ и IgM к ЦМВ не обнаружены, IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ выявлены.

В течение первых 7 дней пребывания в отделении реанимации у ребенка отмечались однократные подъемы температуры до 37,5 °С, в дальнейшем температура нормальная. На третьи сутки от начала пульс-терапии метилпреднизолоном и ВВИГ в высоких дозах прекратились буллезные высыпания и была достигнута стабилизация процесса. Эпителизация кожи в местах эксфолиации завершилась к десятому дню. Дефекты слизистой оболочки полости рта эпителизировались на ятый день. Гиперемия кожи в местах повреждений постепенно угасала, по мере ее исчезновения появлялись сухость, легкое шелушение и пигментация.

С 19.10.08. ребенок переведен из отделения реанимации в педиатрическое отделение. К моменту выписки из стационара нормализовались анализы крови и мочи. Отмечается выраженное истончение кожи в местах буллезных высыпаний на кистях и стопах.

Выписан в удовлетворительном состоянии на 25 день от момента манифестации синдрома Стивенса-Джонсона.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность ВВИГ в высоких дозах при ССД – ТЭН

у детей. Их применение также обоснованно, исходя из современного уровня знаний о механизме развития ССД – ТЭН. Внутривенные иммуноглобулины ингибируют связывание *FasL*-лиганда с комплементарным ему рецептором *Fas* (*CD95*) и блокируют *Fas* (*CD95*)-опосредованный апоптоз кератиноцитов. В результате прекращается отслоение эпидермиса, уменьшается риск септических осложнений, увеличивается выживаемость больных.

Успешность лечения пациентов с ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах определяется многими факторами. Срок развития положительной ответной реакции организма на лечение ВВИГ и исход болезни зависят от возраста пациента, размера площади отслоения эпидермиса, адекватности дозы ВВИГ, сохранности функции почек. Хотя контроль функции почек не входит в перечень обязательных исследований перед назначением ВВИГ, для пациентов с ССД – ТЭН он является чрезвычайно важным. Снижение функции почек, имевшее место до введения ВВИГ или развившееся после их применения, может серьезно осложнить прогноз основного заболевания и негативно повлиять на его исход.

Эффективность коммерческих препаратов ВВИГ зависит также от их *Fas*-ингибирующей активности, которая, в свою очередь, определяется концентрацией блокирующих анти-*Fas*-антител. Препараты ВВИГ разных фирм-производителей могут демонстрировать неодинаковую способность блокировать *Fas* (*CD95*)-опосредованный апоптоз кератиноцитов, что влияет на успешность терапии и прогноз для жизни пациента.

Однозначного мнения об оптимальных сроках начала лечения пациентов с ССД – ТЭН высокими дозами ВВИГ, преимуществах монотерапии или комбинированных схем лечения пока нет. Необходимы дальнейшие сравнительные контролируемые исследования, которые позволят получить научно обоснованный ответ с позиций доказательной медицины. Отсутствие унифицированных рекомендаций по лечению ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами ставит перед практическим врачом задачу подбора индивидуальной дозы и длительности терапии для каждого

пациента в зависимости от характера и тяжести процесса, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений, прежде всего, со стороны почек (низкий уровень клубочковой фильтрации).

Серьезным ограничением для широкого использования ВВИГ в клинической практике является их стоимость. За рубежом производственная цена ВВИГ колеблется от 58 до 119 долларов за 1 г препарата [211]. Лечение ВВИГ одного пациента с массой тела 20 кг в дозе 1 г/кг/сут в течение 3 дней обходится в сумму от 3500 до 7000 долларов. Но эти затраты оправдывают себя по сравнению с моральными издержками и финансовыми расходами, связанными с длительной госпитализацией пациентов с ССД – ТЭН, лечением угрожающих жизни осложнений (сепсис, массивное кишечное кровотечение, острая дыхательная недостаточность и др.) и высоким риском летального исхода.

10.4.3. Блокирующие антитела (анти-*Fas*, анти-*ФНО*)

В главе 4 отмечалось, что определяющую роль в патогенезе ССД – ТЭН играет массивный сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов. Пусковым механизмом гибели клеток эпидермиса является связывание *FasL*-лиганда с комплементарным ему рецептором *Fas* (*CD95*) на поверхности кератиноцитов. Перспективным направлением научных исследований является поиск белков-ингибиторов, блокирующих апоптоз и предотвращающих эксфолиацию эпидермиса. В настоящее время активно изучается клиническая эффективность моноклональных антител к *Fas*-рецепторам (анти-*Fas*) и моноклональных антител против цитокинов (анти-*ФНО*) при ССД – ТЭН как у взрослых, так и у детей.

В последние годы получены новые нейтрализующие *ФНО-α* лекарственные средства (инфликсимаб). Они обладают высокой биологической активностью, но часто вызывают нежелательные лекарственные реакции. В педиатрической практике накоплен опыт применения инфликсимаба при ревматоидном артрите, болезни Крона, язвенном колите [235]. Имеются данные о применении инфликсимаба у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом, но они ограничены [236, 237]. Так, R. E. Hunger et al. (2005) сообщают об успешном лечении инфликсимабом пациента

с ТЭН [238]. В течение 24 ч на фоне терапии анти-*ФНО-α* анти-телом была достигнута стабилизация процесса и предотвращено дальнейшее прогрессирование эксфолиации эпидермиса. К концу пятых сут была полностью завершена реэпителизация в очагах деструкции кожного покрова. F. Meiss et al. (2007) также отмечают быстрый (в течение суток) позитивный фармакологический ответ на введение инфликсимаба при токсическом эпидермальном некролизе, однако подчеркивают, что препарат не влияет на выживаемость больных [239]. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, позволяющие оценить терапевтический потенциал и безопасность применения анти-*ФНО-α* антител при ССД – ТЭН у детей.

Инфликсимаб (торговое название – Ремикейд®). Представляет собой рекомбинантное моноклональное химерное антитело, включающее переменные домены мышиногo антитела и константные домены человеческого антитела. Препарат является селективным иммунодепрессантом, антагонистом *ФНО-α*. Механизм действия инфликсимаба основан на связывании его с *ФНО-α*, предотвращении взаимодействия последнего с соответствующими рецепторами и, как следствие, блокировании передачи сигнала внутрь клеток, чувствительных к *ФНО-α*. Инфликсимаб обладает высоким аффинитетом к *ФНО-α*. Он нейтрализует все формы *ФНО-α*, включая свободный цитокин. Блокирование *ФНО-α* обуславливает подавление его основных эффектов, а именно, выброс провоспалительных интерлейкинов (*ИЛ-1* и *ИЛ-8*), хемотаксис лейкоцитов и повышение проницаемости сосудов, в том числе за счет повышения экспрессии молекул адгезии.

Инфликсимаб вводят только внутривенно капельно в течение как минимум 2 ч со скоростью не более 2 мл/мин. Рекомендованная стартовая доза для детей составляет 5 мг/кг массы тела. Для введения используется инфузионная система с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм).

Среди нежелательных лекарственных реакций следует отметить возможность развития иммунного ответа, обусловленного наличием в составе инфликсимаба доменов мышиногo антитела.

Иммунный ответ выражается в снижении фармакологического эффекта за счет образования антител и в риске анафилаксии.

Серьезным препятствием к применению селективных биологических иммунодепрессантов являются побочные эффекты и высокая стоимость лечения. В плацебоконтролируемых клинических исследованиях доказана высокая вероятность развития инфекционных осложнений при применении моноклональных антител: частое развитие инфекций дыхательных путей, реактивация вируса гепатита В, развитие туберкулеза, грибковой и других оппортунистических инфекций. В связи с этим лечение моноклональными антителами рекомендуется начинать только после достижения контроля септических осложнений ССД – ТЭН.

10.4.4. Гемопэтические факторы роста

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (*GCSF*) – гемопэтический фактор роста, влияющий на состояние системы кроветворения, образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга [240]. В литературе имеются немногочисленные сообщения об использовании в лечении ССД – ТЭН рекомбинантного аналога *GCSF* [241, 242]. Развитие агранулоцитоза является неблагоприятным прогностическим признаком ССД – ТЭН [167]. Своевременное применение колониестимулирующего фактора стимулирует гранулоцитопоз и увеличивает шансы на выживание больных. Режим дозирования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при ССД – ТЭН индивидуальный.

10.4.5. Иммуномоделирующие средства (иммуносупрессоры)

В отличие от системных глюкокортикостероидов, являющихся предметом длительных дискуссий, иммуномодулирующая терапия рекомендуется при ССД – ТЭН многими авторами. Иммуносупрессивные средства подавляют активность основных клеточных популяций, принимающих участие в патогенезе ТЭН (активированных *T*-лимфоцитов, макрофагов, кератиноцитов), нарушают метаболизм *ФНО-α* и препятствуют процессу апопто-

за. Среди иммуномодулирующих препаратов наибольшее внимание исследователей привлекают циклоспорин и циклофосфамид [243–246].

Циклоспорин признан в настоящее время эффективным препаратом для лечения ССД –ТЭН. Предполагают, что он может быть использован при ССД – ТЭН в качестве монотерапии, однако нужны дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования. Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина для детей составляет 3,0–5,0 мг/кг/сут (каждые 12 ч внутрь или внутривенно). Далее дозу подбирают исходя из концентрации циклоспорина в плазме крови, которую необходимо определять ежедневно. Постепенно дозу снижают до полной отмены препарата [137, 227]. По данным J. M. Arévalo et al. (2000), лечение ССД – ТЭН циклоспорином ассоциируется с более низкими показателями смертности, чем лечение циклофосфамидом и глюкокортикостероидами [247]. Авторы сообщают о сокращении сроков реэпителизации у пациентов с ССД – ТЭН, лечившихся циклоспорином.

Циклоспорин является препаратом полипептидной природы (антибиотик), обладающим мощной иммунодепрессивной активностью. Он обратимо ингибирует G_0 и G_1 фазы клеточного цикла *T*-лимфоцитов, подавляет образование и секрецию из клеток интерлейкина-2 и его связывание с рецепторами, нарушает пролиферацию *T*-клеток. Получены данные о способности циклоспорина активировать апоптоз клеток посредством связывания с порами митохондрий. Это блокирует высвобождение цитохрома *c*, являющегося мощным стимулятором апоптоза.

Циклоспорин является селективным иммунодепрессантом. Однако фармакокинетика препарата отличается вариабельной биодоступностью и узким терапевтическим индексом [248]. Препарат обладает высокой нефро- и гепатотоксичностью. В связи с этим необходимо помнить о полиморфизме гена *MDR1*, кодирующего транспортер циклоспорина гликопротеин-*P*. Последний принимает активное участие в процессах всасывания и выведения циклоспорина. Наличие аллельных вариантов гена *MDR1* может

изменять фармакологический ответ на циклоспорин, обусловленный снижением активности гликопротеина-*P*. В настоящее время выявлены ассоциации между носительством аллельных вариантов *C3435T*, *G2677T*, *G2677A*, *C1236T* и такими неблагоприятными фармакологическими ответами как нефротоксичность и нейротоксичность циклоспорина [249]. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм *C3435T*, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозинового нуклеотида на тимидиновый. Установлено, что у людей с ТТ генотипом снижается экспрессия гена *MDR1* в двенадцатиперстной кишке, CD56⁺ лейкоцитах и почках [89]. Низкая экспрессия *MDR1* в кишечнике и почках приводит к снижению содержания гликопротеина-*P* в этих органах, более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов. В результате повышается их концентрация в плазме крови и возрастает риск нежелательных лекарственных реакций. Для индивидуального подбора эффективной терапевтической дозы и предупреждения токсических эффектов циклоспорина, усугубляющих прогноз ССД – ТЭН, перед назначением препарата целесообразно провести фармакогенетическое тестирование. Это особенно актуально для пациентов с ССД – ТЭН, имеющих осложнения со стороны мочеполовой системы или страдающих заболеваниями почек.

Циклофосфамид. Данные относительно эффективности циклофосфамида при ССД – ТЭН противоречивы. А. Trautmann et al. (1998) сообщают об успешной монотерапии пациентов с ТЭН циклофосфамидом в стартовой дозе 300 мг/сут [250]. Однако V. K. Sharma et al. (2006) утверждают, что лечение циклофосфамидом существенно не влияет на выживаемость больных и сроки заживления кожных повреждений [227].

Циклофосфамид является алкилирующим цитостатическим препаратом. Он оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя пролиферацию лимфоцитарных клонов, участвующих в иммунном ответе (влияет преимущественно на *B*-лимфоциты).

Для выбора индивидуальной тактики лечения ССД – ТЭН циклофосфамидом перед его назначением рекомендуется про-

ведение фармакогенетического теста. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2B6*5* и *CYP2B6*6* следует отказаться от применения циклофосфида [249]. Это обусловлено выраженной нефротоксичностью, ассоциированной с полиморфизмом гена *CYP2B6* и снижением активности изофермента цитохрома *P-450 2B6 (CYP2B6)*. Изменение генетически детерминированного фармакологического ответа на циклофосфамид может серьезно осложнить течение ССД – ТЭН и ухудшить прогноз. В литературе сообщается о случаях циклофосфамидиндуцированного ССД – ТЭН [46].

10.4.6. Плазмаферез

Механизм действия плазмафереза при ССД – ТЭН до настоящего времени точно неизвестен. Предполагают, что иммунное воспаление и *Fas (CD95)*-опосредованный апоптоз кератиноцитов прогрессируют до тех пор, пока лекарственное средство и его метаболиты, антитела и химические медиаторы, ответственные за развитие патологического процесса, не будут элиминированы из организма. Это в определенной мере объясняет эффективность комбинации системных глюкокортикостероидов, подавляющих иммунное воспаление, с плазмаферезом у некоторых пациентов, особенно при прогрессирующей эксфолиации эпидермиса на фоне лечения ГКС в средних или сверхвысоких дозах. Многие исследователи сообщают о применении плазмафереза у пациентов с ССД – ТЭН [251, 252]. Однако случаи летальных исходов регистрируются также на фоне комбинированной терапии с применением плазмафереза. В литературе встречаются противоречивые точки зрения относительно эффективности плазмафереза при ССД – ТЭН. По данным A. Fugubacke et al. (1999), плазмаферез существенно не влияет на показатели смертности пациентов с ССД – ТЭН, не сокращает сроки реэпителизации и, соответственно, не уменьшает длительность лечения в стационаре [253]. Правда, существуют и другие мнения специалистов по данному вопросу [168]. Следует отметить, что оптимальная методика плазмафереза для пациентов с ССД – ТЭН до настоящего времени не разработана.

10.4.7. Талидомид

Одним из механизмов действия талидомида является его потенциальная способность ингибировать активность *ФНО- α* . Однако попытка использовать талидомид для лечения ССД – ТЭН оказалась безуспешной. Это подтвердили результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного P. Wolkenstein et al. [254]. Талидомид применяли в дозе 400 мг/сут в течение 5 дней у 12 взрослых пациентов с ТЭН. Группу сравнения составили 10 больных, получавших плацебо. Авторы сообщают, что 10 из 12 пациентов, лечившихся талидомидом, умерли, поэтому дальнейшее исследование было прекращено. В настоящее время талидомид признан непригодным для лечения ССД – ТЭН как у взрослых, так и у детей.

10.4.8. Антибиотики

Абсолютными показаниями для назначения системных антибиотиков при ССД – ТЭН являются: 1) внезапное падение температуры тела на фоне ухудшения общего состояния пациента; 2) увеличение числа бактерий одного и того же штамма, культивированных с кожи при ежедневном бактериологическом исследовании; 3) клинические и/или лабораторные признаки сепсиса.

Эмпирическая стартовая антибиотикотерапия должна включать комбинацию по меньшей мере двух антибиотиков: одного – с антистафилококковой активностью, другого – эффективного в отношении грам-отрицательной микрофлоры. При значительной площади эксфолиации, превышающей 30 % поверхности тела, оптимальной является комбинация трех антибиотиков, активных в отношении грамположительной, грамотрицательной и анаэробной микрофлоры. Если антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются причиной развития ССД – ТЭН, препаратами выбора в отношении грамположительной флоры являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота). При ССД – ТЭН, индуцированным антибиотиками пенициллинового ряда или цефалоспоринами, в качестве альтернативы ингибиторзащищенным аминопенициллинам рекомендуется азитромицин (табл. 15).

**Режимы эмпирической стартовой антибиотикотерапии
при ССД – ТЭН у детей [227]**

Необходимое условие	Рекомендуемая комбинация антибиотиков (внутривенно)
<p align="center">Антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются индукторами ССД – ТЭН</p>	<p>Амоксициллин + клавулановая кислота (грамположительная флора) <i>плюс</i> Амикацин (грамотрицательная флора) <i>плюс</i> Метронидазол (анаэробная флора)</p>
<p align="center">Антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины являются индукторами ССД – ТЭН</p>	<p>Азитромицин (грамположительная флора) <i>плюс</i> Амикацин (грамотрицательная флора) <i>плюс</i> Метронидазол (анаэробная флора)</p>

Амоксициллин + клавулановая кислота (Амклав, Аугмента, Амоксиклав). Является комбинированным антибиотиком широкого спектра действия, устойчивым к действию β-лактамаз. Клавулановая кислота – β-лактамное соединение, обладающее способностью инактивировать широкий спектр β-лактамаз – ферментов, продуцируемых микроорганизмами, резистентными к пенициллинам и цефалоспорином. Присутствие клавулановой кислоты в составе ингибиторзащищенных аминопенициллинов защищает амоксициллин от разрушающего действия β-лактамаз и расширяет спектр его антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, обычно резистентных к другим пенициллинам и цефалоспорином.

Ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота) активны в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативных стафилококков, включая *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp., включая *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

viridians; в отношении грамположительных анаэробных микроорганизмов: Clostridium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота активна также в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: Bordetella pertussis, Brucella spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp., Legionella spp., Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella spp., Shigella spp., Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica; в отношении грамотрицательных анаэробных микроорганизмов: Bacteroides spp, включая Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.; в отношении других микроорганизмов: Borrelia burgdorferi, Chlamydiae, Leptospira icterohaemorrhagiae, Troponema pallidum [255].

Режим дозирования амоксициллина + клавулановой кислоты при ССД – ТЭН устанавливается индивидуально в зависимости от возраста ребенка, его массы тела, а также функции почек и степени тяжести инфекции. Детям старше 12 лет антибиотик вводят внутривенно в дозе 1,2 г каждые 6–8 ч, детям до 12 лет – из расчета 30 мг/кг массы тела каждые 8 ч. При тяжелых инфекциях интервал между инъекциями уменьшают до 6 ч [256, 257].

Азитромицин (Зиромин, Сумамед). Является антибиотиком из группы макролидов, полусинтетическим производным эритромицина. Обладает широким спектром антимикробного действия. Высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки), в том числе продуцирующих β-лактамазу, а также в отношении грамотрицательной микрофлоры (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, гонококки, легионеллы, шигеллы, сальмонеллы), анаэробов (бактероиды, клостридии, пептококки), хламидий, микоплазм, спирохет [256]. При высоких концентрациях в очаге воспаления азитромицин оказывает бактерицидное действие.

Азитромицин вводят при ССД – ТЭН внутривенно капельно в течение не менее 1 ч в виде раствора, имеющего концентрацию

1 или 2 мг/мл. Раствор готовится *ex tempore*. Сначала готовят концентрированный раствор (500 мг в 4,8 мл воды для инъекций), затем разводят его в 250–500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы.

Азитромицин вводят детям 1 раз/сут в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 3 дней (предпочтительная схема) или в дозе 10 мг/кг массы тела в 1-й день и по 5 мг/кг со 2-го по 5-й дни. Курсовая доза определяется из расчета 30 мг/кг массы тела. В тяжелых случаях доза может быть увеличена вдвое и составляет 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2-го по 5-й дни.

Азитромицин не рекомендуется вводить внутривенно струйно.

Амикацина сульфат (Амикацин). Один из наиболее активных антибиотиков-аминогликозидов. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных (стафилококки) и особенно грамотрицательных (синегнойная и кишечная палочки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы) бактерий, в том числе устойчивых к другим аминогликозидам.

Режим дозирования амикацина при ССД – ТЭН устанавливается индивидуально в зависимости от возраста ребенка, его массы тела, а также функции почек и степени тяжести инфекции. Антибиотик вводят пациентам с ССД – ТЭН внутривенно. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуемая доза амикацина – до 15 мг/кг/сут.

Метронидазол (Метрогил, Трихопол). Активен в отношении простейших, а также облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих): бактероидов, гарднерелл, клостридий, пептококков, пептострептококков, фузобактерий и др.

Детям старше 12 лет метронидазол вводят внутривенно капельно в стартовой дозе 0,5–1,0 г в течение 30–40 мин, а затем каждые 8 ч по 0,5 г со скоростью 5 мл в 1 мин. У пациентов с почечной недостаточностью интервалы между введениями увеличивают до 12 ч.

Детям до 12 лет метронидазол вводят внутривенно капельно из расчета 1,5 мл/кг массы тела (7,5 мг/кг массы тела) в 100 мл раствора со скоростью 5 мл в 1 мин каждые 8 ч [256].

При выявлении метициллинорезистентного стафилоккока антибиотиками выбора являются *ванкомицин* и *линезолид*, при обнаружении грамотрицательной флоры – *гентамицин* или цефалоспорины третьего поколения, например, *цефтазидим* (табл. 16).

Таблица 16

Антибиотики, рекомендуемые при септических осложнениях ССД – ТЭН у детей в зависимости от результатов бактериологического исследования [19, с изменениями]

Результаты бактериологического исследования	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики/ варианты комбинаций
Метициллино-резистентный стафилококк	Ванкомицин Линезолид	Тейкопланин Левифлоксацин
Грамотрицательная микрофлора	Гентамицин Цефтазидим	Цефоперазон + сульбактам, Имипенем <i>или</i> Меропенем, Пиперациллин + тазобактам, Амикацин

Антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью, располагаются в порядке предпочтения следующим образом: ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин.

Ванкомицин (Ванкоцин, Ванкомицин-Тева, Ванкомицин-ТФ). Антибиотик-гликопептид, активный в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно золотистого (метициллинорезистентного) и коагулазонегативных стафилококков, энтерококков и пневмококков, нечувствительных к пенициллинам, цефалоспорином и другим антибиотикам.

Детям вводят внутривенно в течение 60 мин и более в дозе 40–60 мг/кг/сут каждые 6 ч. Максимальная суточная доза для детей – 60 мг/кг массы тела (но не должна превышать 2 г/сут).

В клинической практике известны случаи ванкомицининдуцированного ССД – ТЭН. Особенностью его течения является прогрессирующее нарушение функции почек [59].

Тейкопланин (Тейкопланин-ТФ). Антибиотик-гликопептид, близкий по спектру антибактериального действия к ванкомицину. Более активен по сравнению с ванкомицином в отношении золо-

тистого стафилококка, стрептококков и энтерококков, но уступает ему в отношении коагулазонегативных стафилококков.

Детям вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела 3 раза с интервалом 12 ч, затем в дозе 6–10 мг/кг 1 раз в сут.

Линезолид (Зивокс). Относится к группе антибиотиков-оксазолидинов. Активен преимущественно в отношении аэробных грамположительных (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), а также немногих аэробных грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов. Эффективно действует на большинство штаммов, резистентных к ванкомицину.

Детям до 12 лет вводят внутривенно в течение 30–120 мин в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч, детям старше 12 лет – от 400 до 600 мг каждые 12 ч [255].

Левифлоксацин (Таваник). Представитель второго поколения фторхинолонов. Обладает широким спектром антибактериального действия. Активен преимущественно в отношении грамотрицательных и некоторых грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки) бактерий. Превосходит другие хинолоны по активности в отношении пневмококков, микоплазм и хламидий. Согласно официальным указаниям, препарат противопоказан для лечения детей и подростков до 18 лет из-за риска поражения суставных хрящей. При тяжелых инфекциях в исключительных случаях, обусловленных необходимостью применения левифлоксацина по жизненным показаниям у детей моложе 18 лет, решение принимается коллегиально (консилиум врачей).

Гентамицин. Антибиотик-аминогликозид. Оказывает бактериостатическое действие в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной и кишечной палочек, протей, сальмонелл и др. Даже на современном этапе гентамицин является одним из основных средств борьбы с тяжелой гнойной инфекцией, вызванной резистентной грамотрицательной флорой.

Детям вводят внутривенно в суточной дозе 5 мг/кг в 2–3 приема.

Цефтазидим (Лоразидим). Антибиотик-цефалоспори́н третьего поколения. Активен в отношении некоторых грамположительных (пневмококки, стрептококки группы А) и большинства грамотрицательных (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы, протей и др.) микроорганизмов, а также ряда анаэробов (пептококки, пептострептококки). Отличается высокой активностью в отношении синегнойной палочки. Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции.

Детям вводят внутривенно в дозе 50–100 мг/кг/сут в 2 приема.

Цефоперазон + сульбактам (Стизон). Комбинированный препарат, содержащий цефоперазон – антибиотик-цефалоспори́н третьего поколения и ингибитор β-лактамаз сульбактам. Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, протей, синегнойная палочка). Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести течения инфекции.

Детям цефоперазон + сульбактам вводят внутривенно в дозе 40–80 мг/кг/сут при соотношении компонентов 1 : 1. Суточную дозу делят на равные части и вводят каждые 6–12 ч. При тяжелых инфекциях, рефрактерных к антибактериальной терапии, у пациентов с ССД – ТЭН доза может быть увеличена до 160 мг/кг/сут.

Имипенем + циластатин (Цилапенем, Тиенам, Имицинем-ТФ). Антибиотик широкого спектра действия из группы карбапенемов. Имипенем активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Оказывает сильное бактерицидное действие. Действует на *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, резистентных к большинству β-лактамных антибиотиков. Устойчив к действию β-лактамаз. Имипенем применяют в комбинации с циластатином, который является ингибитором почечной дегидропептидазы. Блокируя почечный метаболизм имипенема, циластатин способствует его накоплению в моче в неизменном виде. Циластатин не обладает антибактериальной активностью, не действует на β-лактамазы и не изменяет эффекты имипенема.

Детям старше 12 лет имипенем вводят внутривенно по 0,25–1,0 г каждые 6 ч, детям с массой тела менее 40 кг – по 15 мг/кг массы тела каждые 6 ч.

Меропенем (Боринем, Меропенем-ТФ). Антибиотик широкого спектра действия из группы карбапенемов. Активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Оказывает мощное бактерицидное действие. Устойчив к действию β -лактамаз.

Детям в возрасте до 12 лет вводят внутривенно в дозе 10–20 мг/кг каждые 8 ч, детям с массой тела более 50 кг – от 500 мг до 1000 мг в зависимости от тяжести инфекции каждые 8 ч.

Пиперациллин + тазобактам (Газробида, Тазоцин). Комбинированный препарат. Пиперациллин – полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов, тазобактам – ингибитор β -лактамаз. Комбинация пиперациллин + тазобактам активна в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, облигатных анаэробов, клостридий. Отличается высокой эффективностью при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой.

Детям старше 12 лет антибиотик вводят внутривенно медленно (в течение 30 мин) по 4,5 г каждые 8 ч.

Вопрос о применении антибиотиков с целью профилактики септических осложнений при ССД – ТЭН остается до настоящего времени поводом для дискуссий [46, 227].

10.4.9. Ацикловир

При ССД – ТЭН, ассоциированном с инфекциями, вызванными вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, показано раннее назначение противогерпетических средств. Их рекомендуется применять в продромальном периоде (анамнез!) или сразу же после появления первых симптомов болезни еще до получения результатов вирусологического исследования. Классическим представителем этой группы лекарственных средств является ацикловир.

Ацикловир (Виролекс). Действующее вещество ацикловира взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в ДНК, которая синтезируется для новых вирусов. В результате

формируется «дефектная» вирусная ДНК, что приводит к подавлению репликации новых поколений вирусов. Препарат рекомендуется для системного (внутрь и внутривенно), местного и наружного применения.

Детям старше 2-х лет ацикловир назначают по 200 мг 5 раз в сут в течение 5 дней, детям в возрасте до 2-х лет – в половинной дозе. При невозможности приема через рот вследствие обширного поражения слизистой оболочки полости рта и пищевода *ацикловир* вводят внутривенно. Установлено, что системная противовирусная терапия предотвращает прогрессирование кожных повреждений.

В особых случаях, при прогрессировании симптомов герпетической инфекции и отсутствии позитивного клинического ответа на ацикловир рекомендуются валацикловир и фамцикловир.

Валацикловир (Валацикловир-Тева, Валтрекс). В организме человека под воздействием фермента быстро превращается в ацикловир. Ингибирует синтез вирусной ДНК. Эффективен в отношении вирусов *Herpes simplex* типов 1 и 2, вирусов опоясывающего герпеса и Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека типа 6. При инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса, детям старше 12 лет назначают в дозе 500–1000 мг/сут. При почечной недостаточности режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от клиренса креатинина.

Фамцикловир (Фамвир). После приема внутрь быстро превращается в пенцикловир, обладающий активностью в отношении вирусов *Herpes simplex* типов 1 и 2, вирусов опоясывающего герпеса и Эпштейна-Барр, цитомегаловируса. Пенцикловир активен в отношении недавно обнаруженных штаммов вируса *Herpes simplex* с измененной ДНК-полимеразой, устойчивых к ацикловиру. Проникает в инфицированные вирусом клетки и, находясь в них более 12 ч, подавляет репликацию вирусной ДНК. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 45 мин. При первичной инфекции, вызванной вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, фамцикловир назначают в дозе 250 мг 3 раза в сут в течение 5 дней, при рецидивах хронической

инфекции – по 125 мг 2 раза в сут. При офтальмогерпесе рекомендуемая доза составляет 500 мг 3 раза в сут в течение 7 дней [255]. В случае развития осложнений ССД –ТЭН (почечная недостаточность) режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от клиренса креатинина.

Для лечения поражений глаз, вызванных вирусом *Herpes simplex* (кератит и др.), используют 3 % мазь глазную ацикловира. Полоску мази длиной 1 см закладывают в конъюнктивальный мешок каждые 4 ч в течение 7–10 дней. Лечение рекомендуется продолжить как минимум в течение 3 дней после заживления.

Для наружного применения используют 5 % крем и мазь ацикловира. Их наносят на пораженную поверхность кожи 5 раз в сут в течение 5–10 дней. На слизистые оболочки полости рта, глаз, влагалища крем и мазь ацикловира наносить не рекомендуется.

Раннее назначение противогерпетических средств при ССД – ТЭН показано также при подозрении на герпетическую инфекцию.

10.4.10. Антикоагулянты и антиагреганты

Антикоагулянтная терапия необходима для профилактики ДВС-синдрома и тромбэмболических осложнений, отягощающих прогноз ССД – ТЭН. Приоритетное место занимает основной представитель антикоагулянтов прямого действия – гепарин.

Гепарин натрия (Гепарин). Ингибирует ключевой фермент свертывания крови – тромбин, повышает активность антитромбина III, в больших дозах угнетает превращение фибриногена в фибрин. Гепарин подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, а также уменьшает сосудистую проницаемость, стимулированную эндогенными факторами.

Растворы гепарина вводят внутривенно, внутримышечно и подкожно. Стартовая доза для детей при внутривенном струйном введении – 50 МЕ/кг массы тела, поддерживающая доза в виде внутривенной капельной инфузии варьируется от 15 до 25 МЕ/кг/ч [19]. Для достижения необходимого эффекта целесообразна последующая коррекция дозы гепарина на фоне контроля показателей свертывания крови (для поддержания времени свер-

тывания по Ли-Уайту в пределах 5–7 мин). После введения гепарина наблюдаются значительное замедление рекальцификации плазмы, понижение толерантности плазмы к гепарину, удлинение тромбинового времени, увеличение свободного гепарина (за счет введения антикоагулянта). При угрозе гипокоагуляции рекомендуется понижать дозу гепарина без увеличения интервалов между инъекциями.

В качестве антиагрегантных препаратов рекомендуются дипиридамол, пентоксифиллин.

Дипиридамол (Курантил). Антиагрегант, ангиопротектор, иммуномодулятор. Тормозит агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Обладает сосудорасширяющим действием, понижает сопротивление артериол, нормализует венозный отток.

Для детей суточная доза составляет 1,5–5 мг/кг/сут в 2–3 приема [257]. При ССД – ТЭН режим дозирования устанавливают индивидуально.

Пентоксифиллин (Трентал, Вазонит, Пентоксифиллин-МИК, Пентоксифиллин-НАН). Улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови: уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов, снижает вязкость крови, подавляет тромбообразование и усиливает фибринолиз. Улучшает снабжение тканей кислородом.

Детям вводят внутривенно капельно в дозе 100 мг в течение 1,5–8 ч. По показаниям режим дозирования устанавливают индивидуально, при этом суточная доза может варьироваться от 100 мг до 600 мг.

10.4.11. Обезболивающие средства

При выраженном болевом синдроме вследствие обширной эксфолиации эпидермиса и образования эрозий на коже и слизистых оболочках показаны наркотические анальгетики группы морфина (опиаты).

Морфина гидрохлорид (Морфин). Вводится внутривенно, внутримышечно или подкожно в разовой дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела (но не более 15 мг на одно введение). Действие однократной дозы продолжается 3–5 ч. Вызывает угнетение дыхательного центра.

Детям до 2-х лет морфин не назначают.

Морфилонг. Является пролонгированной лекарственной формой морфина. Болеутоляющий эффект развивается через 30–40 мин и продолжается в течение 22–24 ч. Вводится только внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 0,1 мл/кг массы тела (детям старше 7 лет).

При непереносимости опиатных анальгетиков рекомендуются опиоиды – синтетические анальгетики, обладающие опиатоподобными свойствами. Предпочтительными являются фентанил, меперидин.

Фентанил (Долфорин). Оказывает сильное обезболивающее действие, существенно превосходящее анальгезирующий эффект морфина. При внутривенном введении обезболивание наступает через 1–3 мин. Продолжительность действия фентанила при однократном введении не превышает 30 мин. Дозы и интервалы между введениями определяются индивидуально и могут колебаться в широких пределах. Так же, как и морфин, фентанил угнетает дыхательный центр.

Тримеперидин (Промедол). Обладает значительной анальгезирующей активностью, хотя в 2–4 раза уступает морфину по силе и продолжительности действия. Тримеперидин вводится внутривенно, внутримышечно или подкожно. После однократного введения обезболивающее действие продолжается в течение 3–4 ч. По сравнению с морфином тримеперидин слабее угнетает дыхательный центр.

Детям до 2-х лет тримеперидин не назначают.

10.4.12. Психотропные средства

Психотропные средства показаны пациентам с ССД – ТЭН при выраженном беспокойстве, психоэмоциональном напряжении, повышенной тревожности, страхе. Наибольшее применение в педиатрической практике находят анксиолитические средства. В качестве относительно «мягкого» транквилизатора рекомендуется гидроксизин, ранее применявшийся как антигистаминный препарат.

Гидроксизин (Атаракс). Является блокатором H_1 -гистаминовых рецепторов. Оказывает седативное и анксиолитическое действие.

Детям до 6 лет вводят внутримышечно в дозе 50 мг/сут (в несколько введений), детям старше 6 лет – внутримышечно 50–100 мг/сут (в несколько введений). В зависимости от показаний частота применения может составлять 1–4 раза в сут.

Бензодиазепины могут быть использованы у пациентов с ССД – ТЭН только при отсутствии нарушений дыхания. Выраженным анксиолитическим (антифобическим, противотревожным) действием обладает диазепам.

Диазепам (Реланиум, Диазепекс). Оказывает также миорелаксирующее, седативное и умеренное снотворное действие. При ССД – ТЭН применяют внутривенно (капельно, струйно) или внутримышечно.

10.4.13. Инфузионная терапия

Основная цель инфузионной терапии – восстановление потерь воды, белка и электролитов для поддержания адекватной перфузии жизненно важных органов. Восполнение объема жидкости, теряемой в результате экссудации и испарения с обширной раневой поверхности кожи и слизистых оболочек, а также перспирационных потерь осуществляется, как у ожоговых больных. Перед началом инфузионной терапии необходимо решить следующие задачи: 1) рассчитать суточное количество вводимой жидкости; 2) определить состав инфузионных сред и распределение их в течение суток; 3) осуществить выбор стартового раствора; 4) обозначить условия проведения инфузионной терапии; 5) обеспечить контроль инфузионной терапии.

Расчет суточного объема жидкости

Существуют различные схемы расчета суточного объема жидкости для пациентов с ожогами. Программы инфузионной терапии для детей с ССД – ТЭН разрабатываются на основе на этих схем. Следует, однако, заметить, что любые формулы и схемы определяют лишь общую стратегию инфузионной терапии. Лечение пациентов с ССД – ТЭН требует строго индивидуального подхода и коррекции нарушений, выявленных в процессе динамического наблюдения.

Ниже представлены 2 основные способа расчета суточного объема жидкости для внутривенной инфузии, изложенные в зарубежной литературе [227, 258].

Первый способ. Расчетное количество жидкости и электролитов (в качестве стандарта используется Рингера лактат), необходимых пациентам с ожогами для возмещения потерь в течение первых 24 ч, определяется по формуле Паркланда.

Формула Паркланда:

$$V = 4 \text{ мл/кг массы тела} \times S,$$

где V – объем вводимой жидкости в сут;

S – площадь ожоговой поверхности (в процентах),
определяемая по «правилу девяток»

Объем жидкости возмещения обезвоживания для пациентов с ТЭН составляет $\frac{3}{4}$ от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого количества жидкости вводится в течение первых 8 ч, другая половина – в течение последующих 16 ч.

Объем жидкости поддержания включает перспирационные потери (лихорадка, учащенное дыхание и др.) и суточный диурез (более чем 1000–1500 мл/сут). При ССД – ТЭН баланс жидкости поддержания соответствует суточному количеству выделенной мочи плюс 500 мл [227].

Некоторые специалисты считают, что стандартная формула Паркланда недооценивает потребность организма ребенка в жидкости при ожогах. Это обусловлено значительными возрастными различиями размеров площади поверхности тела на единицу его массы. Чем меньше возраст ребенка, тем большая площадь поверхности тела приходится на 1 кг массы тела. Так, у детей первых 3-х лет жизни соотношение площади поверхности тела и массы тела составляет 400–700 см²/кг, у детей старше 3-х лет – от 300 до 400 см²/кг. У взрослого человека на 1 кг массы тела приходится площадь поверхности тела, равная 200 см² (табл. 17).

**Размеры площади поверхности тела
в зависимости от массы тела и возраста детей [259]**

Возраст	Средняя масса тела, кг	Площадь поверхности тела, м²
Новорожденные	3,5	0,25
2–3 мес	5,0	0,28
6 мес	7,5	0,35
1 год	10,0	0,43
3 года	15,0	0,60
7 лет	23,0	0,90
9 лет	27,0	1,00
10 лет	30,0	1,05
12 лет	40,0	1,20
14 лет	50,0	1,50
Взрослые	65,0	1,73

Следовательно, соотношение площади поверхности тела и массы тела у детей в 2–3 раза больше, чем у взрослых. Это обуславливает вдвое большие потери тепла, жидкости и электролитов при ожогах у детей по сравнению с взрослыми. Более точный расчет суточного объема жидкости и электролитов при ожогах у детей может быть произведен при учете площади поверхности тела, которая определяется по номограмме.

Второй способ. Суточный объем жидкости при ожогах состоит из объема жидкости возмещения обезвоживания и объема жидкости поддержания, который включает также потери, учтенные или полученные при оценке состояния пациента [258].

Объем жидкости возмещения обезвоживания рассчитывается по формуле Паркланда. Для пациентов с ТЭН он составляет $\frac{3}{4}$ от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого количества жидкости вводится в течение первых 8 ч, другая половина – в течение последующих 16 ч.

Объем жидкости поддержания равен возрастной физиологической потребности и составляет 1500–1800 мл/м² поверхности тела пациента. Он включает также перспирационные поте-

ри, объем выделенной мочи и продолжающиеся патологические потери.

Перспирационные потери составляют приблизительно 500 мл/м² поверхности тела. Они повышаются при лихорадке и требуют коррекции из расчета 10 мл/кг/сут жидкости на каждый 1 °С свыше нормы (37 °С) при длительности более 6 ч.

При одышке возмещение перспирационных потерь производится из расчета 15 мл/кг/сут жидкости на каждые 20 дыхательных движений выше возрастной нормы.

Суточный диурез учитывается как суммарный объем мочи, выделяемый по катетеру ежечасно (почасовой диурез) в течение 24 ч. Данные о почасовом диурезе заносятся в протокол инфузионной терапии и являются одним из критериев контроля ее эффективности. Объем суточной мочи в норме составляет у детей первого года жизни 1300 мл/м² поверхности тела (приблизительно 60–70 мл/кг), у детей 2–6 лет – 1200 мл/м² (около 50 мл/кг), у детей старше 6 лет – 1000 мл/м² (около 35 мл/кг).

Продолжающиеся патологические потери включают объем жидкости и электролитов, теряемых ребенком с ССД – ТЭН при рвоте и жидком стуле в результате поражения желудочно-кишечного тракта. Для их коррекции вводится жидкость из расчета 20 мл/кг/сут (по некоторым данным – от 25 до 50 мл/кг/сут). При жидком стуле теряется примерно одинаковое количество ионов натрия, калия и хлора (по 40 ммоль на 1 л кишечного содержимого). При рвоте эти потери возрастают (приблизительно 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора на 1 л желудочного содержимого) [258]. При парезе кишечника коррекция патологических потерь производится из расчета 20–40 мл/кг/сут.

Текущие расчеты для поддержания баланса вводимой и теряемой жидкости пациентам с ССД – ТЭН производятся на основании протоколов инфузионной терапии.

Состав инфузионных сред и распределение их в течение суток

Оптимальным вариантом инфузионной терапии ССД – ТЭН в течение первых 8 ч следует считать безколлоидную схему.

В этот период предпочтение отдают изотоническим растворам электролитов (0,9 % раствор натрия хлорида, Рингера лактат). По показаниям вводят 10 % раствор глюкозы в сочетании с растворами 5-атомных сахаров (ксилит, рибоза) в соотношении 1 : 3 (при их отсутствии вводят 5 % раствор глюкозы). Объем растворов сахаров должен составлять приблизительно 25 % общего объема вводимой жидкости.

Через 8 ч от начала инфузионной терапии в схему включают нативные коллоиды в дозе 20 мл/кг/сут. Рекомендуется соотношение 1 : 4 между коллоидными и безколлоидными растворами. Следовательно, на 1 л растворов, вводимых внутривенно, 200–250 мл приходится на коллоидные растворы (нативная плазма, 10–20 % раствор альбумина).

Выбор стартового раствора

Для стартовой регидратации при ССД – ТЭН рекомендуются изотонические растворы электролитов, которые вводят путем внутривенной инфузии (0,9 % раствор натрия хлорида, Рингера лактат и др.) [19, 227].

Натрия хлорида раствор 0,9 % (изотонический) (Нормасол). Изотоничен плазме крови. Временно увеличивает объем жидкости, циркулирующей в сосудистом русле, и быстро выводится из него. Применяют при обезвоживании организма и как дезинтоксикационное средство. Детям вводят внутривенно со скоростью 10–15 мл/кг/ч.

Натрия лактата раствор сложный (Рингера лактат). Содержит натрия хлорида 6,0 г, калия хлорида 0,4 г, кальция хлорида 0,533 г, натрия лактата 3,25 г, воды для инъекций до 1 л. По составу и осмолярности соответствует внеклеточной жидкости. Имеет более физиологичный состав, чем изотонический раствор натрия хлорида, так как обеспечивает возмещение трех важных катионов (натрий, калий, кальций) во внеклеточной жидкости. Раствор обладает подщелачивающим действием. После внутривенного введения переходит в ткани в течение 30 мин. Режим дозирования при ССД – ТЭН индивидуальный. Детям вводят внутривенно

со скоростью 10 мл/кг/ч. Средняя суточная доза составляет 20–30 мл/кг (не должна превышать 40 мл/кг массы тела).

Условия проведения инфузионной терапии

Проведение инфузионной терапии при ССД – ТЭН требует соблюдения «правила четырех катетеров»: катетер в центральной вене (или доступ к 1–2 периферическим венам), мочевого катетер, назогастральный (энтеральный) зонд, катетер в носоглотке.

Мочевого катетер необходим для учета почасового диуреза и оценки достаточности объема вводимой жидкости. Назогастральный зонд вводят для профилактики аспирации желудочного содержимого и учета текущих патологических потерь. По мере стабилизации состояния пациента он обеспечивает также возможность частичного энтерального возмещения жидкости и питания. Катетер в носоглотке предназначен для оксигенотерапии.

Контроль инфузионной терапии

Инфузионную терапию проводят под непрерывным контролем основных показателей центральной и периферической гемодинамики. Необходим постоянный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления, почасового диуреза. У детей с массой тела до 30 кг диурез должен составлять не менее 1 мл/кг/ч, у пациентов с массой более 30 кг – от 30 до 50 мл/ч.

Важное значение имеет определение уровня гипоксии (чрезкожная пульсоксиметрия, показатели газов артериальной крови и транспорта кислорода) на фоне мониторинга объема циркулирующей крови, давления заклинивания легочных капилляров, общего периферического сосудистого сопротивления. Полученные результаты требуют адекватной коррекции и строгой индивидуализации программ инфузионной терапии.

Каждые 3 ч необходимо определять уровень гликемии, по показаниям проводят ежечасный контроль содержания глюкозы в крови. Гипергликемия (более 14 ммоль/л) является неблагоприятным прогностическим признаком ССД – ТЭН [184].

Для контроля эффективности инфузионной терапии следует использовать также такие динамические показатели, как уровень

гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, коррелирующие со степенью выраженности гиповолемии. При точном расчете и правильно организованной инфузионной терапии объем жидкости и электролитов, введенных в течение первых 8 ч, примерно соответствует объему перелитой жидкости за последующие 16 ч первых суток. Раннее повышение уровня мочевины, являющееся неблагоприятным прогностическим признаком ССД – ТЭН, свидетельствует о недостаточном объеме инфузионной терапии.

Критериями адекватности инфузионной терапии являются:

- а) нормализация гематокрита (тенденция к умеренной гемодилюции);
- б) нормализация показателей центральной гемодинамики (сердечный выброс) и общего периферического сосудистого сопротивления;
- в) поддержание в пределах нормы уровня электролитов, показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови.

10.4.14. Общая стратегия системной специфической терапии ССД – ТЭН

Основой специфической терапии ССД – ТЭН у детей до недавнего времени являлись системные глюкокортикостероиды. В последние годы успешность лечения ССД – ТЭН глюкокортикостероидными гормонами подвергается некоторыми исследователями сомнению. Несмотря на дискуссионность вопроса и отсутствие доказательной базы данных относительно эффективности гормональной терапии при ССД – ТЭН у детей, вряд ли найдется сегодня врач, который решится оставить ребенка с этой тяжелой патологией без системных ГКС. При раннем применении могут быть эффективны сверхвысокие дозы гормонов, вводимые в течение короткого промежутка времени (пульс-терапия). Классическая схема предусматривает введение метилпреднизолона в дозе 10–30 мг/кг/сут внутривенно в течение трех дней подряд. Доказано, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах увеличивает риск септических осложнений, отягощающих прогноз ССД – ТЭН.

Прогресс медицинской науки выдвигает еще одну группу лекарственных средств, применение которых при ССД – ТЭН

обоснованно, исходя из современных представлений о патогенезе заболевания. Внутривенные иммуноглобулины, содержащие естественные анти-*Fas*-антитела, способны прервать патологический процесс у большинства пациентов с ССД – ТЭН в течение первых двух суток после введения. Отсутствие эффекта пульс-терапии глюкокортикостероидами диктует необходимость введения ВВИГ в высоких дозах. Описан опыт успешной монотерапии ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами, однако нужны дальнейшие контролируемые исследования.

Существуют различные схемы лечения детей с ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах. Большинство исследователей признают эффективной и безопасной дозу 0,5–1,0 г/кг/сут, вводимую в течение трех дней подряд (средняя суммарная доза – 3 г/кг).

В качестве альтернативы системным глюкокортикостероидам при ССД – ТЭН недавно предложен иммуносупрессор циклоспорин. Известны случаи успешной монотерапии ССД – ТЭН циклоспорином, однако требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования. В настоящее время циклоспорин применяется в основном как дополнение к специфической терапии системными ГКС и внутривенными иммуноглобулинами при прогрессировании симптомов ССД – ТЭН. Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина для детей составляет 3,0–5,0 мг/кг/сут.

В обобщенном виде современная стратегия системной специфической терапии ССД – ТЭН у детей представлена в табл. 18.

Системные глюкокортикостероиды и ВВИГ могут назначаться при ССД – ТЭН в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами патогенетической терапии. Данных о преимуществах определенной комбинации пока нет. Отсутствие унифицированных рекомендаций по лечению ССД – ТЭН у детей, дискуссионность вопросов, касающихся эффективности определенных групп лекарственных средств, обуславливают необходимость дальнейших исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Общая стратегия системного специфического лечения ССД – ТЭН у детей

Клиническая форма болезни	Рекомендуемая схема лечения	Примечание
Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия)	Сведения об эффективности противоречивые
	ВВИГ в высоких дозах	Необходимы дальнейшие контролируемые исследования
	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i> ВВИГ в высоких дозах	ВВИГ вводят при отсутствии эффекта пульс-терапии системными ГКС
Переходная форма ССД — ТЭН (overlapping SJS — TEN)	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия)	Сведения об эффективности противоречивые
	ВВИГ в высоких дозах	Необходимы дальнейшие контролируемые исследования
	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i> ВВИГ в высоких дозах	ВВИГ вводят при отсутствии эффекта пульс-терапии системными ГКС, возможно параллельное лечение

Клиническая форма болезни	Рекомендуемая схема лечения	Примечание
Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия)	Сведения об эффективности противоречивые
	ВВИГ в высоких дозах	Необходимы дальнейшие контролируемые исследования
	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i> ВВИГ в высоких дозах	ВВИГ вводят при отсутствии эффекта пульс-терапии системными ГКС, возможно параллельное лечение
	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i> ВВИГ в высоких дозах и/или Плазмаферез	Сведения о преимуществах данной комбинации отсутствуют
	Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i> ВВИГ в высоких дозах <i>плюс</i> Циклоспорин	Сведения о преимуществах данной комбинации отсутствуют

Клиническая форма болезни	Рекомендуемая форма болезни	Примечание
ТЭН (злокачественное течение, сомнительный прогноз для жизни)	<p>Сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) <i>плюс</i></p> <p>ВВИГ в высоких дозах <i>плюс</i></p> <p>Циклоспорин <i>плюс</i></p> <p>Плазмаферез</p>	<p>Является комбинацией выбора при прогрессивном развитии симптомов болезни и отсутствии эффекта сверхвысоких доз системных ГКС (пульс-терапия) и высоких доз ВВИГ</p>

Следует еще раз подчеркнуть, что представленные схемы терапии имеют обобщенный характер и не являются стандартом лечения для всех пациентов. Лечение ССД – ТЭН у детей должно быть строго индивидуализированным. При назначении системной специфической терапии или симптоматических лекарственных средств необходимо учитывать не только клинический вариант ССД – ТЭН, но и наличие сопутствующих заболеваний, состояние функции почек пациента, индивидуальные противопоказания.

Наряду со специфической терапией при ССД – ТЭН необходимы коррекция водно-электролитных нарушений, лечение ДВС- и болевого синдромов, борьба с вторичной бактериальной инфекцией, местное лечение деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек. Своевременная адекватная терапия ССД – ТЭН позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса, избежать или уменьшить риск тяжелых осложнений и спасти пациентам жизнь.

10.5. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

10.5.1. Уход за кожей. Лечение кожных повреждений

Возможны два подхода к местной терапии кожных повреждений при ССД – ТЭН: консервативный и хирургический. При консервативной тактике отслоившийся эпидермис не удаляют, а оставляют на месте повреждения [46]. Хирургическая тактика предусматривает большую хирургическую обработку с удалением отслоившегося эпидермиса и очищением десквамированных участков, выполняемую под общей анестезией через несколько часов после госпитализации пациента [19, 25]. После этого применяют биологические кожные покрытия (трупные аллогенные трансплантаты, культивированные человеческие аллогенные или аутогенные покрытия). В клинической практике исследованы и апробированы такие биологические повязки, как Apligraf, Biobrane, TransCyte (фибробласты новорожденного человека, культивированные на нейлоновой сетке) и др. [260]. Доказана их эффективность при обширных дефектах кожного покрова. Кож-

ные трансплантаты активируют эпителизацию, ускоряют заживление ран и сокращают сроки лечения пациентов.

Для ежедневного туалета и орошения пораженных участков кожи используют 0,5 % раствор нитрата серебра, 0,05 % раствор хлоргексидина, 0,01 % раствор мирамистина, раствор перманганата калия (1:10 000). Дважды в день рекомендуется проводить гидротерапию с помощью вихревых ванн. После каждого сеанса гидротерапии на участки повреждений кожи накладывают повязки, пропитанные 0,5 % раствором нитрата серебра [13, 46].

Хлоргексидин (Хлоргексидина биглюконат). Является антисептиком выбора для лечения и профилактики септических осложнений вследствие обширной эксфолиации эпидермиса при ССД – ТЭН. На современном этапе относится к группе наиболее активных местных антисептических средств. Оказывает быстрое и сильное бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Активен в отношении, грибов, хламидий, простейших и некоторых вирусов. Антисептик сохраняет активность в присутствии биологических субстратов (кровь, гной), хотя она несколько снижена. Применяют на поврежденные участки кожи в виде орошений и аппликаций (наносят на тампоне 5–10 мл 0,05 % раствора антисептика с экспозицией 1–3 мин 2–3 раза в сут).

Мирамистин (Септомирин). Антисептик группы катионных детергентов. Увеличивает проницаемость клеточных мембран микроорганизмов и приводит к их цитолизу [256]. Характеризуется широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных возбудителей, спорообразующих и аспорогенных бактерий, включая госпитальные штаммы. К мирамистину чувствительны некоторые микрогрибы, простейшие, вирусы (в том числе вирус простого герпеса). Препарат оказывает бактерицидное действие. Мирамистин повышает функциональную активность иммунных клеток, стимулирует местный неспецифический иммунный ответ, ускоряет процесс заживления

повреждений кожи и слизистых оболочек. Применяется в форме раствора в концентрации 0,1 мг/мл для орошений и аппликаций на поврежденные участки кожи с целью профилактики и лечения септических осложнений.

При консервативной тактике лечения кожных повреждений могут быть использованы марлевые повязки с повидон-йодом (данные анамнеза о переносимости йода!), гидрогелями.

На поврежденные участки кожи после очищения от некротических масс наносят с репаративной целью *декспантенол* (Пантенол спрей).

V. Ngan et A. Oakley (2003) рекомендуют отказаться от местного применения при ССД – ТЭН *сульфадиазина серебра в виде 1 % гидрофильного крема*, широко используемого в настоящее время в комбустиологии [13]. Это обусловлено принадлежностью препарата к группе сульфаниламидов, применение которых ассоциируется с высоким риском развития ССД – ТЭН.

10.5.2. Уход и лечение при поражении глаз

В период разгара ССД – ТЭН лечение направлено на уменьшение активности воспаления конъюнктивы и роговицы, сопровождающегося деструктивными изменениями, профилактику бактериальных осложнений и предотвращение сращения конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока (симблефарон). Ввиду высокой частоты развития осложнений необходим ежедневный осмотр офтальмолога.

Гигиенический уход включает бережное очищение глаз от гнойных выделений, фибринозных наложений и геморрагических корочек. Их удаляют с помощью стерильного ватного тампона, смоченного изотоническим раствором хлорида натрия. Корочки предварительно размягчают. Стерильный изотонический раствор хлорида натрия используют также для промывания глаз. При образовании синехий их разделяют тупым инструментом.

Основой лечения конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов при ССД – ТЭН являются растворы антибиотиков для местного применения и противовоспалительные средства, прежде всего топические глюкокортикостероиды, а также циклоспорин [261].

В острую фазу глазные капли (растворы антибиотиков, топических глюкокортикостероидов, раствор хлорида натрия изотонический 0,9 %) рекомендуется инстиллировать в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 2 капли каждые 1–2 ч. Предпочтение следует отдавать современным антибактериальным средствам с широким спектром действия (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды). Для достижения максимального эффекта считают целесообразным сочетание двух антибиотиков различных групп, например, офлоксацина и тобрамицина [262]. По мере стихания воспалительных явлений кратность инстилляций уменьшают до 4–6 раз в сут.

Топические антибактериальные средства

Ципрофлоксацин (Ципрофлоксацин капли глазные 0,3 %, Ципрофлоксацин-АКОС капли глазные 0,3 %, Циплокс капли глазные 0,3 %, Флоксимед капли глазные 0,3 %, Циплокс мазь глазная 0,3 %, Флоксимед мазь глазная 0,3 %). Противомикробный препарат группы фторхинолонов широкого спектра действия. Эффективен при поражении конъюнктивы и роговицы, вызванном *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* и другими грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Активен в отношении возбудителей, резистентных к β -лактамым антибиотикам, аминогликозидам и тетрациклинам. Оказывает быстрое бактерицидное действие.

Офлоксацин (Флоксал капли глазные 0,3 %, Ультратин капли глазные 3 мг/1мл, Флоксал мазь глазная 0,3 %). Противомикробный препарат группы фторхинолонов широкого спектра действия. Эффективен при поражении конъюнктивы и роговицы, вызванном чувствительными штаммами: *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* и др. Оказывает быстрое бактерицидное действие.

Гентамицин (Гентамицин сульфат капли глазные 0,3 %). Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидный эффект. Высокоактивен в отноше-

нии многих аэробных грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. Активен также в отношении аэробных грамположительных кокков: *Staphylococcus* spp., в том числе устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам, некоторых штаммов *Streptococcus* spp.

Тобрамицин (Тобром капли глазные 0,3 %, Тобрекс капли глазные 0,3 %; Тайзомед капли глазные 0,3 %, Тобросопт капли глазные 0,3 %, Тобримед мазь глазная 0,3 %). Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидный эффект. Высокоактивен в отношении многих аэробных грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др., а также аэробных грамположительных микроорганизмов, прежде всего, *Staphylococcus* spp., включая *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (в том числе устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам). В ряду аминогликозидов является одним из наиболее активных антибиотиков в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Некоторые штаммы микроорганизмов, устойчивые к гентамицину, сохраняют высокую чувствительность к тобрамицину.

При тяжелых конъюнктивитах и кератитах в острую фазу тобрамицин закапывают по 2 капли в каждый глаз каждые 30–60 мин. По мере стихания острых явлений дозу уменьшают до 1–2 капель каждые 4 ч. При язве роговицы, вызванной синегнойной палочкой или агрессивной кокковой флорой, антибиотик применяют методом форсированных инстилляций. В течение первых 2 ч первых суток тобрамицин закапывают в оба глаза по 2 капли каждые 15 мин, затем каждый час. Начиная со вторых суток инстилляцию продолжают каждые 2 ч, в последующие сутки – каждые 3 ч. Полоску мази длиной 1,25 см закладывают при тяжелых инфекциях каждые 3–4 ч, затем кратность уменьшают до 2–3 раз в сут.

Дексаметазон + тобрамицин (Дексатобром капли глазные, Тобрадекс капли глазные, Тобрадекс мазь глазная). Комбинированный препарат, содержащий антибиотик тобрамицин и глюкокортикостероид дексаметазон. Оказывает местное антибактери-

альное и противовоспалительное действие. Выпускается в форме глазной суспензии и глазной мази. Соответственно в 1 мл суспензии и в 1 г мази содержится по 3 мг тобрамицина и 1 мг дексаметазона. В течение первых 24–48 ч дексатобром капли глазные закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1–2 капли каждые 2 ч, по мере стихания острых явлений конъюнктивита и/или кератита (без повреждения эпителия) кратность инстилляций уменьшают до 4–6 раз. Полоску мази длиной 1–1,5 см закладывают за нижнее веко 3–4 раза в сут. Препарат противопоказан при кератитах, вызванных вирусами Herpes simplex типов 1 и 2.

Местные антисептические средства

Пиклоксидин (Витабакт капли глазные 0,05 %). Хлорсодержащее бигуаниновое соединение. Антисептик с широким спектром антибактериального действия, по структуре близкий к хлоргексидину [256]. Активен в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* и др., а также хламидий, грибов и некоторых вирусов. В качестве монотерапии конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов при ССД – ТЭН не используется. Рекомендуется сочетать его с инстилляциями топических антибиотиков. Витабакт закапывают по 1 капле в каждый глаз 3–6 раз в сут. Продолжительность лечения – 10 дней.

Мирамистин (Окомистин капли глазные 0,01 %). Антисептическое средство, обладающее выраженным противомикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Наиболее активен в отношении грамположительных бактерий. Действует на хламидии, патогенные грибы, вирусы герпеса, аденовирусы. Закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1–2 капли 4–6 раз в сут до клинического выздоровления.

Топические глюкокортикостероиды

Дексаметазон (Дексаметазон капли глазные 0,1 %, Офтан Дексаметазон капли глазные 0,1 %, Максидекс капли глазные

0,1 %). Является синтетическим глюкокортикостероидом. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. В острую фазу кератоконъюнктивита дексаметазон глазные капли 0,1 % закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1–2 капли каждые 2 ч, по мере стихания острых явлений кратность инстилляций уменьшают до 4–6 раз в сут.

Флуорометолон (Флюкон капли глазные 0,1 %). Специально разработанный глюкокортикостероид для офтальмологической практики. Оказывает выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие. В течение первых 24–48 ч закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 2 капли ежедневно, затем дозу уменьшают до 1–2 капель 2–4 раза в сут. Флюкон капли глазные 0,1 % противопоказаны при острых кератитах, вызванных вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2.

Местные противогерпетические средства

Приоритетное место в лечении кератитов и конъюнктивитов, вызванных вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, занимают селективные противогерпетические средства.

Ацикловир (Зовиракс мазь глазная 3 %, Виролекс мазь глазная 3 %). При герпетическом кератите полоску мази длиной 1 см закладывают за нижнее веко 5 раз в день с интервалом 4 ч в течение 7–10 дней. Рекомендуется продолжить лечение как минимум в течение 3 дней после заживления.

Идоксуридин (Офтан Иду капли глазные 0,1 %). Противовирусное средство. Блокирует репликацию вирусов *Herpes simplex* путем изменения нормального синтеза ДНК. В начале лечения кератитов, вызванных вирусами простого герпеса, инстиллируют по 1 капле в каждый глаз ежедневно днем и каждые 2 ч ночью. По окончании курса лечения для профилактики рецидивов рекомендуется продолжить лечение в течение 3–5 дней по 1 капле в оба глаза каждые 2 ч днем и 1 раз ночью. В период лечения противопоказано одновременное применение топических глюкокортикостероидов.

Лечение тяжелых форм офтальмогерпеса (стромальный герпетический кератит, язва роговицы, герпетический кератоувеит)

при ССД – ТЭН требует сочетанного применения местных и системных противогерпетических средств (ацикловир или валацикловир внутрь в течение 5 дней).

Другие противовирусные средства (интерфероны)

Дифенгидрамин + интерферон альфа-2b + гиромеллоза (Офтальмоферон капли глазные). Комплексный препарат на основе человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2-b (в 1 мл глазных капель содержится не менее 10 000 МЕ). В состав входят также димедрол, борная кислота, полимерная основа, пролонгирующая действие лекарственных средств и выполняющая функцию «искусственной слезы». Офтальмоферон обладает широким спектром противовирусной активности, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противомикробным и регенерирующим действием. В острую фазу герпетических конъюнктивитов, кератитов и кератопуевитов закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1–2 капли 6–8 раз в сут. По мере стихания воспалительных явлений кратность инстилляций уменьшают до 2–3 раз в сут.

Топические иммуносупрессоры

Циклоспорин (Рестасис капли глазные 0,05 %). Иммуносупрессор-макролид. По химической структуре является препаратом полипептидной природы (антибиотик). Фармакологическое действие основано на эффекте селективной иммуносупрессии. Подавляет экспрессию *CD-95* рецепторов. Благодаря этому ослабляет интенсивность процессов некролиза и предотвращает деструктивные изменения роговицы [219, 263]. Ингибирует также экспрессию интерлейкина-2 *T*-хелперами, что уменьшает пролиферацию *T*-клеток. После трансплантации амниотической мембраны закапывают в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 1–2 капли 2 раза в сут [261].

Хирургическое лечение

Основную роль в предотвращении прогрессирования деструктивных изменений роговицы и конъюнктивы и ингибиро-

вании воспаления в острую фазу ССД – ТЭН играют системные глюкокортикостероиды в сверхвысоких дозах (пульс-терапия) и/или внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах. По наблюдениям Y. Araki et al. (2009), сочетание пульс-терапии системными глюкокортикостероидами с частой инстилляцией топических кортикостероидов в конъюнктивальный мешок в течение первых 4 сут с момента манифестации клинических проявлений ССД – ТЭН позволяет существенно уменьшить риск тяжелых повреждений глаз [264]. Однако топические глюкокортикостероиды не предотвращают прогрессирование поражения роговицы. Оно может происходить в течение нескольких месяцев и даже лет после перенесенного ССД – ТЭН [204]. Эти поздние осложнения являются одной из причин снижения остроты зрения вплоть до полной его утраты.

Наиболее эффективным методом лечения паренхиматозного ксероза роговицы и конъюнктивы на нынешнем этапе признано хирургическое вмешательство. Оно заключается в пересадке стенонова протока в конъюнктивальную полость с целью орошения ее секретом слюнной железы. Операция позволяет улучшить состояние роговицы и конъюнктивы, повысить остроту зрения и предотвратить прогрессирование ксероза. Предварительно проведенные операции с использованием биоматериала *аллоплант* устраняют симблефарон, трихиаз и заворот век и создают благоприятные условия для пересадки стенонова протока в конъюнктивальную полость. Н. Е. Сельский и соавт. (2000) отмечают нецелесообразность сквозной кератопластики после пересадки стенонова протока в связи с опасностью лизиса трансплантата [177].

Перспективным направлением лечения осложнений, обусловленных апоптозом клеток роговицы, является *аутолимбальная трансплантация* – пересадка участка лимба, взятого с контрлатерального глаза при одностороннем поражении [265]. Однако тотальная деструкция лимбальных стволовых клеток, сопровождающая поражение глаз при ССД – ТЭН, ставит под сомнение успех традиционной сквозной и послойной кератопластики.

Это обусловлено тем, что кератотрансплантат не содержит при пересадке ростковых клеток. Существует высокий риск развития реакций тканевой несовместимости с персистирующим воспалением, которое наряду с сухостью индуцирует чешуйчатую метаплазию и замещение роговичного эпителия конъюнктивальным или дермальным [148]. В связи с этим лимбальную трансплантацию в последние годы осуществляют совместно с амниопластикой [266].

Трансплантация амниотической мембраны является крупным достижением реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока. Амниотическая базальная мембрана представляет собой один из слоев амниотической оболочки, выстилающей полость плодного мешка изнутри. В настоящее время доказана эффективность трансплантации амниотической мембраны в лечении кератитов и глубоких язв роговицы, кератоконъюнктивитов, при реконструкции конъюнктивального эпителия [267–270]. Деструкция соединительнотканной оболочки с отторжением некротических масс при мембранозном конъюнктивите и поражении краев век является показанием для неотложной трансплантации амниотической мембраны [145, 261]. Выраженная лимбальная недостаточность или аутоиммунный характер процесса требуют одновременной пересадки стволовых лимбальных клеток. Амниотическая базальная мембрана успешно используется как субстрат для культивирования стволовых лимбальных клеток. Она улучшает приживление трансплантата, значительно ускоряет эпителизацию дефекта и уменьшает неоваскуляризацию, обеспечивает быстрое заживление язвы роговицы. Морфология культивированных на амниотической мембране эпителиальных клеток идентична нормальным клеткам роговицы или конъюнктивы. В настоящее время трансплантация амниотической мембраны активно применяется в реконструктивных операциях роговичной поверхности совместно с лимбальной аллотрансплантацией, в том числе при ССД – ТЭН [271, 272].

В послеоперационном периоде продолжают инстилляци в конъюнктивальный мешок топических антибактериальных средств 4 раза в сут, топических глюкокортикостероидов и циклоспорина – 2 раза в сут [145].

10.5.3. Уход за полостью рта. Лечение повреждений слизистой оболочки полости рта

В фазу воспаления при обширном поражении полость рта необходимо орошать или полоскать растворами антисептиков несколько раз в день, обязательно – после каждого приема пищи. В этот период противопоказаны мази на гидрофобной жировой основе, препятствующие оттоку раневого отделяемого и проникновению антисептиков вглубь тканей, а также дентальные пасты, обладающие адгезивными свойствами.

Для полосканий и обработки полости рта рекомендуются антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры: *0,01 % раствор мирамистина*, *0,02–0,05 % растворы хлоргексидина*. Они применяются не менее 4 раз в сутки. Для местного обезболивания при обширном поражении слизистой оболочки полости рта рекомендуются топические анестетики, например, *бензокаин*, а также эликсир с *дифенгидрамина гидрохлоридом* или *2 % раствор лидокаина* в виде спрея [19, 273]. Топические анестетики держат во рту 3–5 минут, а затем сплевывают. Следует помнить, что некоторые антисептики, например, *0,05 % раствор хлоргексидина* при длительном применении могут тормозить процессы заживления слизистой оболочки из-за цитотоксического действия. По мере очищения очагов поражения от некротических масс целесообразно использование менее активных антисептиков, например, растворов фитопрепаратов.

Мирамистин (Септомирин). Для полосканий или орошений полости рта применяют в концентрации *0,1 мг/мл* 4–6 раз в сут.

Хлоргексидин (Хлоргексидина биглюконат). При местном применении возможно окрашивание эмали зубов и нарушение вкусовых ощущений, поэтому рекомендуется строгое соблюдение дозы препарата, указанной в инструкции, и применение его в период разгара ССД –ТЭН до начала энтерального питания. Поскольку хлоргексидин оказывает цитотоксическое действие, концентрация раствора для полоскания полости рта не должна превышать *0,25 мг/мл* (перед применением лекарственное средство смешивают с равным количеством воды). Для обработки де-

структивных повреждений слизистой оболочки полости рта применяют 0,05 % раствор или 0,2 % зубной гель, для полоскания рта – 0,02 % раствор 2–3 раза в сут [256].

В фазу регенерации для полосканий могут быть рекомендованы лекарственные средства, изготовленные из растительного сырья: *хлорофиллит, ромазулон, ротокан, диаротокан, камиллозан, настойка календулы, настойка зверобоя*. Они оказывают антисептическое, противовоспалительное и эпителизирующее действие. Спиртовые растворы фитопрепаратов предварительно разводят водой.

Омертвевший эпителий с поверхности губ удаляют при помощи стерильных ватных тампонов, пропитанных изотоническим раствором хлорида натрия или раствором антисептика, например, 0,01 % раствора мирамистина. Геморрагические корочки на губах и в носу предварительно размачивают указанными растворами. Для смягчения губ рекомендуется масло вазелиновое (петролатум, или жидкий парафин) [19].

При росте грануляционной ткани после очищения обнаженной поверхности слизистой оболочки местно применяют препараты, стимулирующие рост грануляций и ускоряющие эпителизацию (*куриозин, картолин, растительные масла, солкосерил паста дентальная*).

Цинка гиалуронат (Куриозин). Способствует регенерации слизистой оболочки полости рта, обеспечивая матрикс для делящихся клеток. Гиалуроновая кислота, являющаяся компонентом куриозина, улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточную пролиферацию, что ускоряет заживление раневой поверхности. Ионы цинка, входящие в его состав, обладают противовоспалительным и антисептическим действием.

Бетакаротен (Картолин). Представляет собой масляный экстракт каротиноидов из мякоти плодов шиповника. Содержит также токоферол, ненасыщенные жирные кислоты. Стимулирует процессы регенерации.

Масла растительного происхождения (облепиховое масло, масло шиповника, просяное масло, масло зародышей пшеницы).

Оказывают противовоспалительное и ранозаживляющее действие. Хорошо зарекомендовали себя при местном лечении повреждений слизистой оболочки полости рта. Имеются данные о том, что просяное масло обладает наибольшим антимикробным эффектом по сравнению с маслом шиповника и облепихи. Состав просяного масла отличается высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (олеиновой, линолевой, линоленовой), а также наличием стероидного соединения – милиацина, обладающего анаболическим действием и являющегося мембранопротектором.

Солкосерил (Солкосерил дентальная адгезивная паста). Содержит депротеинизированный диализат из крови телят. Является активатором обмена веществ в тканях, обладает мембраностабилизирующим и цитопротекторным действием. При нанесении на слизистую оболочку полости рта обеспечивает создание условий для роста свежей грануляционной ткани и ускоряет реэпителизацию. Паста адгезивная рекомендуется к применению только в репаративной стадии повреждений слизистой оболочки. Она противопоказана в период разгара высыпаний (в фазу активного воспаления).

10.5.4. Уход и лечение при поражении мочеполовых органов

Как поврежденная, так и интактная кожа в области наружных половых органов, промежности и ануса требует тщательного гигиенического ухода. Антисептическую обработку мочеполовых органов, направленную на профилактику септических осложнений, производят несколько раз в день. С этой целью используются активные местные антисептики (мирамистин, хлоргексидин, цетеал), обладающие широким спектром антимикробного действия.

Мирамистин (Септомирин). Антисептик используют в виде орошений и аппликаций на область повреждений кожи после тщательного туалета наружных половых органов. По показаниям мирамистин вводят интрауретрально и интравагинально (спринцевание влагалища, введение во влагалище тампонов, обильно смоченных раствором мирамистина в концентрации 0,1 мг/мл).

Хлоргексидин (Хлоргексидина биглюконат). Антисептик используют в форме 0,05 % раствора в виде орошений и аппликаций на поврежденную кожу после туалета наружных половых органов. Присутствие мыла может инактивировать хлоргексидин, поэтому остатки мыла перед его применением необходимо тщательно смыть. По показаниям 0,05 % раствор хлоргексидина вводят с помощью насадки в мочеиспускательный канал и во влагалище.

Хлоргексидин + гексамидин + хлорокрезол (Цитеал). Комбинированный препарат (пенообразующий антисептический раствор), в состав которого входят три антисептика: хлоргексидин (20 % раствор), гексамидин, хлорокрезол. Цитеал оказывает бактериостатическое действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, кандиды и дерматофиты и бактерицидное – на синегнойную палочку и некоторые простейшие. Для гигиенической и антисептической обработки наружных половых органов и слизистых оболочек (спринцевание влагалища) цитеал применяют в разведении 1 : 10. Одновременное использование цитеала с другими антисептиками не рекомендуется из-за возможной взаимной инактивации. Недостатком антисептика является возможность развития местных реакций, обусловленных входящим в его состав гексамидином. Согласно официальной информации, вероятность побочных эффектов возрастает при нанесении цитеала на изъязвленную слизистую оболочку или поврежденную кожу. Применение антисептика оправдано в тех случаях, когда ожидаемая польза в связи с тяжестью бактериальных осложнений или опасностью генерализации инфекции превышает потенциальный риск нежелательных реакций.

Растворы фурацилина для антисептической обработки кожи и слизистых оболочек при ССД – ТЭН непригодны из-за крайне низкой антимикробной активности.

11. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ССД – ТЭН у детей является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Это обусловлено, с одной стороны, высоким риском летального исхода, тяжестью ранних и поздних осложнений ССД – ТЭН, а с другой – неуклонно возрастающей ролью лекарственных средств как индукторов этой тяжелой, угрожающей жизни патологии. Благодаря достижениям медицинской науки в последние десятилетия в стране и за рубежом активно внедряются новейшие технологии лечения многих заболеваний. Любое лекарственное средство может быть потенциальной причиной ССД – ТЭН. Предрасполагающим фактором являются индивидуальные генетические особенности пациента, проявляющиеся полиморфизмом генов, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике определенных лекарственных средств. В связи с этим фармакогенетическое тестирование (генотипирование) является важнейшим направлением профилактики ССД – ТЭН, индуцированного лекарственными средствами.

Фармакогенетическое тестирование

В основе генотипирования лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, определяющих фармакологический ответ при их применении. Фармакогенетическое тестирование требует наличия оборудования для выполнения ПЦР [249]. Биологическим материалом для исследования служит кровь или соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Тестирование обеспечивает индивидуальный подход к выбору лекарственного средства и режиму его дозирования с учетом особенностей генотипа пациента, что уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций и повышает эффективность терапии.

В педиатрической практике отчетливо прослеживаются существенные межиндивидуальные различия фармакологического ответа при применении определенных лекарственных средств,

например, противосудорожного препарата фенитоина. Данное лекарственное средство относится к перечню потенциальных индукторов ССД – ТЭН у детей. При приеме внутрь фенитоин легко всасывается, но с разной скоростью метаболизируется и выводится из организма. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови колеблется от 3 до 15 ч. Период полувыведения составляет 9–14 ч. В связи с неодинаковой скоростью биотрансформации и элиминации концентрация фенитоина в плазме крови у разных детей может отличаться в 20–40 раз [105]. Скорость метаболизма фенитоина зависит от активности изофермента цитохрома *P-450 2C9 (CYP2C9)*, для которого характерен генетический полиморфизм. У части пациентов с высокой концентрацией фенитоина в плазме крови возрастает риск нежелательных лекарственных реакций. Предупреждение их развития основано на подборе индивидуальной дозы с учетом генотипа ребенка.

Фармакогенетическое тестирование также необходимо при отягощенном личном анамнезе или указаниях на семейные случаи ССД – ТЭН после приема лекарственного средства. Учитывая высокий риск развития ССД – ТЭН у детей при приеме котримоксазола, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин), НПВС и возможностью летального исхода, предварительное генотипирование должно стать обязательным компонентом обследования пациентов при назначении вышеназванных лекарственных средств. Фармакогенетическое тестирование позволяет не только осуществить подбор индивидуальной дозы, но и отказаться от применения определенных лекарств из-за высокого риска развития ССД – ТЭН. Так, для лечения пациентов азиатского происхождения, являющихся носителями аллели *HLA-B* 1502*, не рекомендуется применять карбамазепин [103].

Результаты фармакогенетических тестов остаются неизменными в течение всей жизни пациента, что обуславливает перспективу создания индивидуального фармакогенетического паспорта. На сегодняшний день серьезным препятствием к внедрению тестов в клиническую практику является недостаточный уровень

знаний практических врачей и организаторов здравоохранения в области клинической фармакогенетики и отсутствие в стране необходимой законодательной базы.

Показания для генотипирования пациентов детского возраста могут быть сгруппированы следующим образом [91]:

1) высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций (отягощенный личный анамнез, семейные случаи);

2) перед назначением лекарственных средств, оказывающих большой спектр нежелательных реакций;

3) перед назначением лекарственных средств, вызывающих нежелательные реакции с неблагоприятным прогнозом, включая ССД – ТЭН (ко-тримоксазол, жаропонижающие средства);

4) перед назначением лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном;

5) при необходимости длительного применения лекарственных средств, например, противосудорожных и нестероидных противовоспалительных средств.

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику представляет собой реальный путь к персонализированной медицине [274–276]. В настоящее время уже разработан ряд фармакогенетических тестов. В сети Интернет существует постоянно обновляемый ресурс, содержащий результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: <http://www.pharmgkb.org>. Активно ведется также разработка генетических микрочипов, позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа при применении лекарственных средств [91, 249, 277]. Это позволит в перспективе повысить эффективность лечения многих болезней детского возраста и избежать ряда нежелательных лекарственных реакций, в том числе угрожающих жизни пациента.

Аллергологическая диагностика

Несмотря на большое количество методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* и *ex vivo/in vitro*, в настоящее время отсутствует «золотой стандарт», позволяющий выявить со 100 %-й надежностью «виновное» лекарственное средство и полностью

исключить риск развития тяжелых реакций при поступлении его в организм. Выбор метода кожного тестирования с лекарственными аллергенами определяется в зависимости от предполагаемого механизма развития аллергической реакции. Положительный результат аллергологического тестирования подтверждает, что пациент относится к группе риска по развитию ССД – ТЭН, но отрицательный результат этот риск не исключает. Ранее перенесенный ССД – ТЭН (анамнез!) является противопоказанием для кожного тестирования с «подозреваемым» лекарственным средством. Существенным недостатком патч-тестов, или аппликационных кожных тестов с лекарственными средствами для выявления гиперчувствительности замедленного типа (клеточно-опосредованные реакции) является их относительно низкая чувствительность. Это подтверждают результаты исследования, проведенного Р. Wolkenstein et al. [278]. По данным авторов, тесты были положительными только у 2 из 22 обследованных пациентов.

В настоящее время отдается предпочтение лабораторной диагностике лекарственной аллергии, т. е. тестам, выполняемым *ex vivo/in vitro* [7]. Однако их чувствительность (вероятность получения истинного положительного результата) и специфичность (вероятность получения истинного отрицательного результата) значительно варьируются в зависимости от ряда факторов. Так, чувствительность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) у пациентов с аллергией к бета-лактамам антибиотикам составляет 60–70 % [279]. Но при постановке РБТЛ через неделю после манифестации ССД – ТЭН чувствительность метода крайне низка, что значительно снижает его диагностическую ценность [280]. Следует всегда помнить о возможности как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов лабораторных методов диагностики лекарственной аллергии. Это основная причина критического отношения специалистов к реакции агломерации лейкоцитов (РАЛ), получившей в последние годы широкое распространение в клинической лабораторной практике для обоснования назначения или отказа от применения определенно-

го лекарственного средства. Необходимы новые информативные *in vitro* методы распознавания лекарственных средств – индукторов ССД – ТЭН у детей.

Десенситизация

Иммунные механизмы патогенеза ССД – ТЭН не являются IgE-опосредованными, поэтому десенситизация причинно-значимым лекарственным средством нецелесообразна.

Повышение неспецифической резистентности организма

Существенная роль инфекционного фактора в развитии ССД – ТЭН у детей обуславливает необходимость активации неспецифических защитных механизмов, направленных на повышение сопротивляемости организма ребенка инфекциям, прежде всего, вирусной этиологии. Речь идет о закалывающих процедурах, адекватной двигательной активности на свежем воздухе в любой сезон года, приобщении ребенка к регулярным физическим упражнениям и спорту, включая плавание с раннего возраста. Определенное значение имеет сбалансированное питание, обеспечивающее возрастную суточную потребность в основных пищевых ингредиентах, витаминах, микро- и макроэлементах. Повышение неспецифической резистентности организма уменьшает вероятность заболевания и связанный с ним риск ССД – ТЭН, который может быть индуцирован как инфекцией, так и лекарственными средствами для ее лечения.

Для профилактики острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, а также инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, рекомендуется анаферон детский.

Анаферон детский (Materia Medica, Россия). Является иммуномодулирующим и противовирусным гомеопатическим средством. В его состав включены антитела к интерферону- γ человека аффинно очищенные: смесь гомеопатических разведений *C12*, *C30* и *C50* – 0,003 г. Анаферон детский стимулирует как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Так, на фоне приема анаферона повышается продукция антител, включая секреторные IgA, активизируются функции *T*-эффекторов и *T*-хелперов, повы-

шается функциональный резерв Т-хелперов и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Препарат индуцирует образование эндогенных «ранних» интерферонов (α и β) и интерферона- γ . Анаферон является индуктором смешанного иммунного ответа, опосредованного Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 лимфоцитами. Это проявляется повышением выработки цитокинов как Т-хелпер-1 (интерферон- γ , ИЛ-2), так и Т-хелпер-2 (ИЛ-4, 10) лимфоцитами. Кроме того, анаферон модулирует баланс Т-хелпер-1/Т-хелпер-2 активностей, повышает функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров. На фоне приема анаферона снижается концентрация вируса в пораженных тканях. Препарат обладает также антимутагенными свойствами.

Анаферон детский показан для профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, инфекций, вызванных вирусами Herpes simplex типов 1 и 2, а также осложнений ОРВИ и гриппа. Рекомендуется в составе комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, возникающих в результате частых (рецидивирующих) заболеваний: ОРВИ, гриппа, герпетической инфекции.

Анаферон детский разрешен к применению у детей старше 6 мес. Детям в возрасте 6 мес – 3 года таблетку растворяют в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры.

Для профилактики инфекционных заболеваний анаферон детский рекомендуется принимать ежедневно по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес (на протяжении эпидемиологического сезона). Препарат принимают за 30 мин до приема пищи или через 30 минут после него. Таблетку следует держать под языком до полного растворения (желательно не проглатывать ее и не разжевывать).

При возникновении первых признаков острой респираторной вирусной инфекции анаферон принимают по схеме: в течение первых 2 ч – по 1 таблетке каждые 30 минут (вне связи с приемом пищи), затем в течение первых суток принимают еще 3 раза через равные промежутки времени. Начиная со вторых суток, анаферон

детский принимают по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления. При необходимости препарат сочетают с другими противовирусными, антибактериальными и симптоматическими лекарственными средствами.

Специфическая вакцинопрофилактика

Активная иммунизация является наиболее действенной мерой защиты детей от ряда инфекционных заболеваний, возбудители которых ответственны также за развитие ССД – ТЭН (корь, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В, туберкулез и др.). Необоснованный отказ от вакцинации приводит к тому, что дети любого возраста оказываются незащищенными от управляемых на сегодняшний день инфекций (грипп, туберкулез, коклюш и др.). Многие инфекционные заболевания не только тяжело протекают, но и сопровождаются различными осложнениями, несоизмеримыми с частотой и тяжестью побочных реакций на прививки. Одним из путей решения проблемы является активная санитарно-просветительная работа среди населения в средствах массовой информации и учреждениях здравоохранения, направленная на повышение уровня медико-гигиенической культуры родителей.

Учет противопоказаний к вакцинопрофилактике у детей с аллергическими заболеваниями

Наличие у ребенка аллергического заболевания не является противопоказанием для иммунизации вакцинными препаратами, входящими в национальный календарь профилактических прививок. Но дети с аллергией к компонентам вакцины (антибиотики, белок куриного или перепелиного яйца, используемый как субстрат культивирования) или гиперчувствительностью к химическим агентам (консерванты и др.) составляют группу риска развития угрожающих жизни осложнений, причинно связанных с вакцинацией (табл. 19).

Перечень некоторых вакцин, содержащих компоненты, способные вызывать поствакцинальные осложнения у сенсibilизированных пациентов

Наименование вакцины	Страна-производитель	Потенциально аллергенный компонент*
<i>Против гриппа</i> (инактивированные вакцины)		
Агриппал S1 (субъединичная)	Германия	Белок куриного эмбриона, неомидин, канамицин
Бегривак (сплит)	Германия	Белок куриного эмбриона, неомидин
Ваксигрипп (сплит)	Франция	Белок куриного эмбриона, неомидин
Инфлювак (субъединичная)	Нидерланды	Белок куриного эмбриона, неомидин
Флюарикс (сплит)	Бельгия	Белок куриного эмбриона, неомидин
<i>Против кори</i>		
Живая коревая вакцина (ЖКВ)	Россия	Белок перепелиного эмбриона, неомидин или канамицин, белок сыворотки крупного рогатого скота
Рувакс	Франция	Белок куриного эмбриона, неомидин
<i>Против эпидемического паротита</i>		
Живая паротитная вакцина (ЖПВ)	Россия	Белок перепелиного эмбриона, неомидин или канамицин, белок сыворотки крупного рогатого скота
<i>Против краснухи</i>		
Рудивакс	Франция	Неомидин
<i>Против кори, эпидемического паротита и краснухи</i> (комбинированные живые вакцины)		
MMR II	США	Белок куриного эмбриона, неомидин
Тримовакс	Франция	Белок куриного эмбриона, неомидин
<i>Против вирусного гепатита В</i>		
Комбитех	Россия	Белок дрожжевых клеток
Энджерикс В	Англия	Белок дрожжевых клеток
Н-В-Вакс-II	США	Белок дрожжевых клеток
Эувакс В	Франция (под контролем производит Корея)	Белок дрожжевых клеток

Наименование вакцины	Страна-производитель	Потенциально аллергенный компонент*
<i>Против полиомиелита</i>		
Оральная полиомиелитная вакцина (живая)	Россия	Канамицин
Имовакс Полио (инактивированная)	Франция	Неомицин, стрептомицин, полимиксин
<i>Против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита (комбинированная вакцина)</i>		
Тетракок	Франция	Неомицин, стрептомицин, полимиксин
<i>Против клещевого энцефалита (инактивированные вакцины)</i>		
Сорбированная жидкая вакцина	Россия	Белок куриного эмбриона, канамицин
Концентрированная сухая вакцина	Россия	Белок куриного эмбриона, канамицин
ФСМЕ-Иммун Инжект	Австрия	Белок куриного эмбриона
Энцепур детский	Германия	Белок куриного эмбриона, неомицин, хлортетрациклин

Примечание – *Содержится в незначительном количестве или в виде следов.

Документально подтвержденная аллергия к аминогликозидам является противопоказанием для использования живых вирусных вакцин против кори, эпидемического паротита и краснухи. Речь идет как о комбинированных вакцинах (MMR II, США; Тримовакс, Франция), так и о живых моновакцинах: коревой (ЖКВ, Россия; Рувакс, Франция), паротитной (ЖПВ, Россия), краснушной (Рудивакс, Франция). Тяжелые, угрожающие жизни поствакцинальные осложнения, такие как ССД – ТЭН, являются постоянным противопоказанием для активной иммунизации детей с хроническими аллергическими заболеваниями [281]. Тщательно собранный перед введением вакцины аллергологический анамнез играет важную роль в предупреждении развития ССД – ТЭН и других угрожающих жизни осложнений на фоне активной иммунизации. Основные клинические формы поствакцинальных осложнений и сроки их развития после прививки представлены в табл. 20.

Поствакцинальные реакции и осложнения и сроки их возникновения после введения вакцинных препаратов [111, с дополнениями]

Клиническая форма осложнения	Наименование вакцины	Сроки развития после прививки
Анафилаксия	Все, кроме БЦЖ и ОПВ*	До 12 ч**
Аллергические реакции немедленного типа	Все, кроме БЦЖ	До 24 ч
Тяжелые генерализованные реакции (синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, рецидивирующий отек Квинке и др.)	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 5 сут
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 сут

Примечания – *БЦЖ – вакцина против туберкулеза, ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина. ** В США связь анафилаксии с прививкой признается только в том случае, если ее симптомы развиваются в течение первых 4 ч после введения вакцины.

Индивидуальный подход к активной иммунизации детей с аллергическими заболеваниями включает объективную оценку состояния ребенка перед прививкой (характер и тяжесть течения аллергического заболевания, длительность ремиссии, сезонность), тщательный сбор аллергологического анамнеза (акцент на наличие аллергии к компонентам вакцины!), анализ реакций и осложнений на предыдущее введение вакцинных препаратов. Учет и анализ поствакцинальных осложнений позволяют оценить безопасность вакцинных препаратов, применяемых для иммунопрофилактики инфекционных болезней у детей. Но в большинстве случаев осложнения активной иммунизации связаны с индивидуальными реакциями организма на прививку, которые невозможно предвидеть и, следовательно, предотвратить. Следует принимать во внимание тот факт, что они могут быть обусловлены генетическими особенностями пациента. Известные причинные и предрасполагающие факторы поствакцинальных осложнений, в том числе угрожающих жизни, включены в Полный перечень противопока-

заний, представленный в Расширенной Программе Иммунизации ВОЗ. Врачи должны руководствоваться инструкциями по применению вакцин и строго соблюдать правила вакцинации с учетом индивидуальных особенностей ребенка и наличия противопоказаний.

Отказ от повторного применения лекарственного средства, «подозреваемого» в качестве причины ССД – ТЭН

Категорически запрещается назначать повторно лекарственное средство, подозреваемое в качестве «виновного» в развитии ССД – ТЭН, для установления истинной причины заболевания из-за опасности летального исхода. Лекарственное средство – индуктор ССД – ТЭН не рекомендуется к применению в течение всей последующей жизни пациента. Для выявления аллельных вариантов генов, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на определенное лекарственное средство, необходимо фармакогенетическое тестирование.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *von Hebra, F.* Acute Exantheme und Hautkrankheiten / von F. Hebra // Handbuch der speziellen Pathologie / R. Virchow (Ed.). – 3rd Edition. – Erlangen, 1860.
2. *Stevens, A. M.* A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children / A. M. Stevens, F. C. Johnson // American Journal of Diseases in Children. – 1922. – Vol. 24. – P. 526–533.
3. *Lyell, A.* Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin / A. Lyell // Br. J. Dermatol. – 1956. – Vol. 68. – P. 355–361.
4. *Bastuji-Garin, S.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme / S. Bastuji-Garin [et al.] // Arch. Dermatol. – 1993. – Vol. 129. – P. 92–96.
5. *Oakley, A.* Erythema multiforme / A. Oakley, updated by D. Dyall-Smith in 2009 // DermNet NZ [Электронный ресурс]. – 2010, last updated Juli, 5. – Режим доступа: <http://www.dermnetnz.org/reactions/erythema-multiforme.html>. – Дата доступа: 06.02.2011.
6. *Kasten, K. R.* Update on the Critical Care Management of Severe Burns / K. R. Kasten, A. T. Makley, R. J. Kagan // J. Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 223–236.
7. *Harr, T.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome / T. Harr, L. E. French // Orph. J. Rare Dis. [Электронный ресурс]. – 2010. – Vol. 5. – Режим доступа: <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>. – Дата доступа: 05.02.2013.
8. *Hawk, R. J.* Toxic epidermal necrolysis in a 6-week-old infant / R. J. Hawk, J. S. Storer, R. S. Daum // Pediatr. Dermatol. – 1985. – Vol. 2, № 3. – P. 197–200.
9. *Roujeau, J. C.* Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981–1985 / J. C. Roujeau // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126. – P. 37–42.
10. *Levi, N.* Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis / N. Levi [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 297–304.
11. *Rzany, B.* Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990–1992). Structure and results of a population based registry / B. Rzany [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1996. – Vol. 49. – P. 769–773.
12. *Chan, H. L.* The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among out-patients / H. L. Chan [et al.] // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126. – P. 43–47.

13. *Ngan, V.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / V. Ngan, A. Oakley // DermNet NZ [Электронный ресурс]. – 2003, updated by D. Dyall-Smith in 2009. – Режим доступа: <http://www.dermnetnz.org/reactions/sjs-ten.html>. – Дата доступа: 06.02.2011.
14. *Strom, B. L.* A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures / B. L. Strom // Arch. Dermatol. – 1991. – Vol. 127. – P. 831–838.
15. *Naldi, L.* Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy / L. Naldi [et al.] // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126. – P. 1103–1104.
16. *Chen, J.* Toxic epidermal necrolysis / J. Chen // Proceeding of UCLA Healthcare [Электронный ресурс]. – 2011. – Vol. 15. – Режим доступа: <http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/download.php?fileid=589>. – Дата доступа: 12.08.2012.
17. *Gerull, R.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review / R. Gerull, M. Nelle, T. Schaible // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1521–1532.
18. *Brand, R.* Toxic epidermal necrolysis in Western Australia / R. Brand, J. B. Rohr // Australas J. Dermatol. – 2000. – Vol. 41, № 1. – P. 31–33.
19. *Cohen, V.* Toxic epidermal necrolysis / V. Cohen, S. P. Jellinek, R. A. Schwartz // eMedicine World Medical Library. – [Электронный ресурс]. – 2011, last updated September, 15. – Режим доступа: <http://www.emedicine.medscape.com/article/229698-clinical>. – Дата доступа: 25.04.2012.
20. *Курдина, М. И.* Синдром Лайелла / М. И. Курдина, Л. А. Макаренко, А. Ю. Денисов // Вестник семейной медицины. – 2008. – № 4–5. – С. 46–50.
21. *Мельникова, И. Ю.* Токсико-аллергический дерматит у детей / И. Ю. Мельникова, В. М. Шайтор // Вопр. соврем. педиатр. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 68–74.
22. *Guillaume, J. C.* The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) / J. C. Guillaume // Arch. Dermatol. – 1987. – Vol. 123. – P. 1166–1170.
23. *Roujeau, J. C.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J. C. Roujeau [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1600–1607.
24. *Teo, L.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options / L. Teo [et al.] // Singapore Med. J. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 29–33.
25. *Spies, M.* Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children / M. Spies [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108, N 5. – P. 1162–1168.
26. *Кривошеев, Б. Н.* Синдром Лайелла, спровоцированный биологически активной добавкой к пище / Б. Н. Кривошеев [и др.] // Рос. жур. кож. и вен. бол. – 2007. – № 3. – С. 48–51.

27. *Ruggiero, A.* Stevens-Johnson syndrome in children receiving Phenobarbital therapy and cranial radiotherapy / A. Ruggiero [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2007. – Vol. 85, № 2. – P. 213–215.

28. *Auquier-Dunant, A.* Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study / A. Auquier-Dunant [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2002. – Vol. 138, № 8. – P. 1019–1024.

29. *Forman, R.* Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience / R. Forman, G. Koren, N. H. Shear // *Drug. Saf.* – 2002. – Vol. 25, № 13. – P. 965–972.

30. *Ravin, K. A.* Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series / K. A. Ravin [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, № 4. – P. e1002–e1005.

31. *Mulvey, J. M.* Mycoplasma pneumoniae associated with Stevens-Johnson syndrome / J. M. Mulvey [et al.] // *Anaesth. Intensive Care.* – 2007. – Vol. 35. – P. 414–417.

32. *Golden, H. E.* Stevens-Johnson syndrome associated with herpes simplex virus / H. E. Golden // *Arch. Intern. Med.* [Электронный ресурс]. – 1993. – Vol. 153, № 11. – Режим доступа: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=617385>. – Дата доступа: 12.08.2012.

33. *Léauté-Labrèze, C.* Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome / C. Léauté-Labrèze // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 83. – P. 347–352.

34. *Fournier, S.* Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection / S. Fournier [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 14, № 6. – P. 558–559.

35. *Stutman, H. R.* Stevens-Johnson syndrome and Mycoplasma pneumoniae / H. R. Stutman // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 111, № 6 (part 1). – P. 845–847.

36. *Meseguer, M. A.* Stevens-Johnson syndrome with isolation of Mycoplasma pneumoniae from skin lesions / M. A. Meseguer, L. de Rafael, M. L. Vidal // *Eur. J. Clin. Microbiol.* – 1986. – Vol. 5. – P. 167–168.

37. *Schalock, P. C.* Mycoplasma pneumoniae-induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions : fact or fiction? / P. C. Schalock, J. G. Dinulos // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52. – P. 312–315.

38. *Выставкина, Г. В.* Синдром Стивенса-Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей / Г. В. Выставкина [и др.] // *Детские инфекции.* – 2005. – № 2. – С. 67–71.

39. *Pozzo-Magana, B. R. D.* A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children / B. R. D. Pozzo-Magana [et al.] // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 121–133.

40. *Werblowsky-Constantini, N.* Toxic epidermal necrolysis associated with acute cholestatic viral hepatitis A / N. Werblowsky-Constantini [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 11. – P. 691–693/
41. *Rotunda, A.* Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications / A. Rotunda [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2003. – Vol. 83. – P. 1–9.
42. *Mockenhaupt, M.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medications risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128. – P. 35–44.
43. *Halevi, A.* Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion / A. Halevi, D. Ben-Amitai, B. Z. Garty // *Ann. Pharmacother.* – 2000. – Vol. 34, № 1. – P. 32–34.
44. *Devi, K.* Carbamazepine – the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years / K. Devi [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71, № 5. – P. 325–328.
45. *Mockenhaupt, M.* The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinacional perspective / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, № 10. – P. 2234–2240.
46. *Ghislain, P. D.* Treatment of severe drug reaction: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome / P. D. Ghislain, J. C. Roujeau // *Dermatol. Online J.* [Электронный ресурс]. – 2002. – Vol. 8, № 1. – Режим доступа: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>. – Дата доступа: 05.02.2010.
47. *Leyva, L.* Anticonvulsant induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunological response / L. Leyva [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 157–165.
48. *Torres, M. J.* Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests / M. J. Torres, C. Mayorga, M. Blanca // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 80–90.
49. *Romano, A.* Two cases of toxic epidermal necrolysis caused by delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics / A. Romano [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 1993. – Vol. 3. – P. 53–55.
50. *Tagami, H.* Delayed hypersensitivity in ampicillin-induced toxic epidermal necrolysis / H. Tagami [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1983. – Vol. 119. – P. 910–913.
51. *Asensio-Sanchez, V. M.* Toxic epidermal necrolysis following dorzolamide eyedrops / V. M. Asensio-Sanchez // *An. Med. Interna.* – 2008. – Vol. 25. – P. 47–48.

52. *Lonjou, C.* A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs / C. Lonjou // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18. – P. 99–107.

53. *Mockenhaupt, M.* Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics / M. Mockenhaupt // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1134–1138.

54. *Guberman, A. H.* Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children / A. H. Guberman [et al.] // *Epilepsia.* – 1999. – Vol. 40, № 7. – P. 985–991.

55. *Yang, C. H.* Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimetoprim-sulfamethoxazole / C. H. Yang [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 39. – P. 621–623.

56. *Smith, K. J.* Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of retroviral research (MMCARR) // K. J. Smith [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1997. – Vol. 22. – P. 118–123.

57. *Страчунский, Л. С.* Аллергические реакции на антибиотики / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский // *Тер. архив.* – 2000. – Т. 72, № 10. – С. 36–43.

58. *Livasy, C. A.* Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis: a case report // C. A. Livasy, A. M. Kaplan // *Dermatology.* – 1997. – Vol. 195. – P. 173–175.

59. *Овчинникова, Е. А.* О развитии тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения / Е. А. Овчинникова, Л. К. Овчинникова, А. В. Ушкалова // *Фарматека.* – 2002. – № 2–3. – С. 46–54.

60. *Paquet, P.* Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability / P. Paquet [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 2580–2583.

61. *Aihara, Y.* Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection / Y. Aihara [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 1. – P. 118.

62. *Claes, P.* Nevirapine-induced toxic epidermal necrolysis and toxic hepatitis treated successfully with a combination of intravenous immunoglobulins and N-acetylcysteine / P. Claes [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 15. – P. 255–258.

63. *Fagot, J.* Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J. Fagot [et al.] // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15, № 14. – P. 1843–1848.

64. *Chan, J. C.* A case of Stevens-Johnson syndrome, cholestatic hepatitis and haemolytic anaemia associated with use of mefenamic acid / J. C. Chan, F. M. Lai, J. A. Critchley // *Drug. Saf.* – 1991. – Vol. 6. – P. 230–234.

65. *La Grenade, L.* Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors / L. La Grenade [et al.] // *Drug. Saf.* – 2005. – Vol. 28. – P. 917–924.

66. *Kreft, B.* Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: Successful treatment with infliximab / B. Kreft [et al.] // *J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 904–906.

67. *Locharernkul, C.* Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population / C. Locharernkul [et al.] // *Epilepsia.* – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 2087–2091.

68. *Man, C. B.* Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese / C. B. Man [et al.] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48, № 5. – P. 1015–1018.

69. *Alfirevic, A.* HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity / A. Alfirevic [et al.]. – *Pharmacogenomics.* – 2006. – Vol. 7, № 6. – P. 813–818.

70. *Schmidt, D.* Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: a case report / D. Schmidt, W. Kluge // *Epilepsia.* – 1983. – Vol. 24. – P. 440–443.

71. *Соболенко, Т. М.* Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом / Т. М. Соболенко [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2011. – № 4. – С. 33–38.

72. *Sullivan, J. R.* Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: A discussion of pathogenesis and immunosuppressive management / J. R. Sullivan, A. Watson // *Australas J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 37. – P. 208–212.

73. *Barvaliya, M. J.* Toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine in a pediatric patient / M. J. Barvaliya [et al.] // *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 336–338.

74. *Schlienger, R. G.* Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions / R. G. Schlienger, L. E. Shapiro, N. H. Shear // *Epilepsia.* – 1998. – Vol. 39. – P. 22–26.

75. *Pirmohamed, M.* CBZ hypersensitivity: assessment of clinical and in vitro chemical cross-reactivity with phenytoin and oxcarbazepine / M. Pirmohamed [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 32. – P. 741–749.

76. *Mackay, F. J.* Safety of long term lamotrigine in epilepsy / F. J. Mackay [et al.] // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38. – P. 881–886.

77. *Rzany, B.* Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study

Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions / B. Rzany [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, № 9171. – P. 2190–2194.

78. Hashim, N. Early cyclosporine treatment of incipient toxic epidermal necrolysis induced by concomitant use of lamotrigine and sodium valproate / N. Hashim [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 90–91.

79. Bygum, A. Acetaminophen-induced toxic epidermal necrolysis in a child / A. Bygum, J. W. Gregersen, S. K. Buus // *Pediatr. Dermatol.* – 2004. – Vol. 21, № 3. – P. 236–238.

80. Neuman, M. Apoptosis in ibuprofen-induced Stevens-Johnson syndrome / M. Neuman, M. Nicer // *Transl. Res.* – 2007. – Vol. 149, № 5. – P. 254–259.

81. Primka, E. J. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis / E. J. Primka, C. Camisa // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1997. – Vol. 36, № 5 (Pt 2). – P. 815–818.

82. Ho, H. H. F. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / H. H. F. Ho // *The Hong Kong Medical Diary.* – 2008. – Vol. 13, № 10. – P. 17–20.

83. Burge, S. M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus / S. M. Burge, R. P. Dawber // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1985. – Vol. 13, № 4. – P. 665–666.

84. Atahan, I. L. Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy / I. L. Atahan [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 143. – P. 1072–1073.

85. Topkan, E. Stevens-Johnson Syndrome in patients receiving cranial irradiation and concomitant diphenylhydantoin / E. Topkan, F. Zorlu, M. Gürkaynak // *Turk. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 164–171.

86. Aguiar, D. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider / D. Aguiar [et al.] // *J. Neuro-Oncology.* – 2004. – Vol. 66, № 3. – P. 345–350.

87. Lowndes, S. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab / S. Lowndes [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13, Issue 12. – P. 1948–1950.

88. Stone, N. Toxic epidermal necrolysis and graft vs host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma / N. Stone, S. Sheerin, S. Burge // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24. – P. 260–262.

89. Сычев, Д. А. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии / Д. А. Сычев [и др.] // *Клин. фармакол. тер.* – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 92–96.

90. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, А. В. Зятенков, В. Г. Кукес // *Российский кардиологический журнал.* – 2007. – № 4 (66). – С. 92–100.

91. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие / Д. А. Сычев [и др.]; под ред. В. Г. Кукуеса, Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
92. *Wu, X. T.* Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China / X. T. Wu [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2010. – Vol. 19. – P. 405–408.
93. *Hung, S. I.* HLAB* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol / S. I. Hung [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 4134–4139.
94. *Chung, W. H.* Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome / W. H. Chung [et al.] // *Nature.* – 2004. – Vol. 428, № 6982. – P. 486.
95. *Tassaneeyakul, W.* Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population / W. Tassaneeyakul [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – P. 926–930.
96. *Mehta, T. Y.* Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians / T. Y. Mehta [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 579–582.
97. *Kaniwa, N.* HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / N. Kaniwa [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 11. – P. 1617–1622.
98. *Locharernkul, C.* HLA-B* 1502 screening: Time to clinical practice / C. Locharernkul, V. Shotelersuk, N. Hirankarn // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – P. 936–938.
99. *Mallal, S.* Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir / S. Mallal [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 727–732.
100. *Martin, A. M.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant / A. M. Martin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 4180–4185.
101. Hetherington, S. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir / S. Hetherington [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1121–1122.
102. *Hughes, A. R.* Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations / A. R. Hughes [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2004. – Vol. 5. – P. 203–211.
103. *Сычев, Д. А.* Проблемы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику / Д. А. Сычев, М. И. Савельева, В. Г. Кукуес // *Медицинская генетика.* – 2008. – № 11. – С. 21–27.
104. *Paul, C. N.* Case report: oxaprozin and fatal toxic epidermal necrolysis / C. N. Paul [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1998. – Vol. 19. – P. 321–323.
105. *Бочков, Н. П.* Фармакогенетика в педиатрии / Н. П. Бочков // *Педиатрия.* – 2001. – № 3. – С. 4–7.

106. *Ляхович, В. В.* Фармакогенетика и современная медицина / В. В. Ляхович [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2004. – № 10. – С. 40–45.
107. *Хэбиф, Т. П.* Кожные болезни: диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф: пер. с англ.; под общ. ред. акад. А. А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
108. *Ball, R.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: report to the vaccine adverse event reporting system / R. Ball [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 2. – P. 219–223.
109. *Dobrosavljevic, D.* Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination / D. Dobrosavljevic, M. B. Milinkovic, M. M. Nolic // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – Vol. 13, № 2. – P. 59–61.
110. *Дюбкова, Т. П.* Особенности вакцинации детей с аллергическими заболеваниями / Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносок // Медицинская панорама. – 2007. – № 3. – С. 53–57.
111. *Учайкин, В. Ф.* Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 400 с.
112. *Cuthbert, R. J.* Stevens-Johnson syndrome associated with methotrexate treatment for non-Hodgkin's lymphoma / R. J. Cuthbert, J. I. Craig, C. A. Ludlam // *Ulster. Med. J.* – 1993. – Vol. 62. – P. 95–97.
113. *Ishida, T.* Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma / T. Ishida [et al.] // *Cancer Sci.* – 2013. – Vol. 104, № 5. – P. 647–650.
114. *Aydin, F.* Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin / F. Aydin [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 588–590.
115. *Matsushita, K.* Stevens-Johnson syndrome induced by mizoribine in a patient with systemic lupus erythematosus / K. Matsushita [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 113–116.
116. *Ziemer, M.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature / M. Ziemer [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, № 3. – P. 575–600.
117. *Mandelcorn, R.* Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? / R. Mandelcorn, N. H. Shear // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 525–529.
118. *Takeda, H.* Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation / H. Takeda [et al.] // *J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 10. – P. 635–641.
119. *Zakrzewski, J. L.* Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient / J. L. Zakrzewski [et al.] // *Bone Marrow. Transplant.* – 2002. – Vol. 30. – P. 331–333.

120. *Saiag, P.* Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus / P. Saiag [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26, № 4. – P. 567–574.
121. *Udawat, H.* Toxic epidermal necrolysis secondary to carbamazepine in a patient with human immunodeficiency virus infection / H. Udawat [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2001. – Vol. 49. – P. 918–919.
122. *Pereira, F. A.* Toxic epidermal necrolysis / F. A. Pereira, A. V. Mudgil, D. M. Rosmarin // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 181–200.
123. *Барышников, А. Ю.* Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
124. *Posadas, S.* Delayed reactions to drugs show a Th 1 profile and levels of perforin, granzyme B and Fas-L related to disease severity / S. Posadas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 155–161.
125. *Khalili, B.* Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / B. Khalili, S. L. Bahna // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 97, № 3. – P. 272–280.
126. *Ito, K.* Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-ligand expression / K. Ito [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 679–680.
127. *Viard, I.* Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin / I. Viard [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 490–493.
128. *Новиков, Д. К.* Клиническая иммунопатология: руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.
129. *Murata, J.* Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment / J. Murata, R. Abe, H. Shimizu // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 992–1000.
130. *Abe, R.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand / R. Abe [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 1515–1520.
131. *Le Cleach, L.* Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors / L. Le Cleach [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119. – P. 225–230.
132. *Nassif, A.* Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells / A. Nassif [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1209–1215.
133. *Correia, O.* Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement / O. Correia [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129. – P. 466–468.

134. *Tapia, B.* CCL27 – CCR10 in drug-induced cutaneous reactions: Involvement in SJS and TEN / B. Tapia [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 335–340.

135. *Nassif, A.* Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis / A. Nassif [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 123, № 5. – P. 850–855.

136. *Chung, W. H.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / W. H. Chung [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1343–1350.

137. *Klein, P. A.* Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis / P. A. Klein // *E-medicine [Электронный ресурс]*. – 2010, last updated Juni, 25. – Режим доступа: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1124127-print>. – Дата доступа: 06.02. 2011.

138. *Paquet, P.* Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study / P. Paquet, G. E. Pierard // *Am. J. Dermatopathol.* – 1997. – Vol. 19, № 2. – P. 127–132.

139. *Wetter, D. A.* Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic / D. A. Wetter, M. J. Camilleri // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 2. – P. 131–138.

140. *Edell, D. S.* Unusual manifestation of Stevens-Johnson syndrome involving the respiratory and gastrointestinal tract / D. S. Edell [et al.] // *Pediatrics.* – 1992. – Vol. 89, № 3. – P. 429–432.

141. *Powell, N.* Colonic involvement in Stevens-Johnson syndrome / N. Powell, J. M. Munro, D. Rowbotham // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82, № 968. – P. 10.

142. *Егоров, Е. А.* Офтальмологические проявления общих заболеваний / Е. А. Егоров, Т. В. Ставицкая, Е. С. Тугаева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 592 с.

143. *Power, W. J.* Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum / W. J. Power [et al.] // *Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 102. – P. 1669–1676.

144. *Gueudry, J.* Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / J. Gueudry [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2009. – Vol. 145. – P. 157–162.

145. *Gregory, D. G.* Acute Stevens-Johnson syndrome: ophthalmologic evaluation and management / D. G. Gregory // *Vision Pan-America.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 35–38.

146. *Chang, Y. S.* Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management / Y. S. Chang [et al.] // *Cornea.* – 2007. – Vol. 26. – P. 123–129.

147. *Di Pascuale, M. A.* Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / M. A. Di Pascuale [et al.] // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – P. 904–912.
148. *Меликова, Т. П.* Амниотическая мембрана и ее применение в офтальмологии (обзор литературы) / Т. П. Меликова // *Oftalmologiya*. – 2010. – № 3. – С. 115–122.
149. *Jordan, M. H.* Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: Another market or another threat? / M.H. Jordan [et al.] // *J. Burn. Care Rehabil.* – 1991. – Vol. 12. – P. 579–581.
150. *Lamoreux, M. R.* Erythema multiforme / M. R. Lamoreux, M. R. Sternbach, W. T. Hsu // *Am. Fam. Physician*. – 2006. – Vol. 74, № 11. – P. 1883–1888.
151. Клинические рекомендации плюс фармакологический справочник / Р. М. Хаитов [и др.]; под ред. И. Н. Денисова, Ю. Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 1184 с.
152. *Devkaran, A.* Toxic epidermal necrolysis / A. Devkaran, S. Gupta // *Student BMJ*. – 2008. – Vol. 16. – P. 168–170.
153. *Pirrung, M. K.* Management of toxic epidermal necrolysis / M. K. Pirrung // *J. Intraven. Nurs.* – 2001. – Vol. 24. – P. 107–112.
154. *Carter, F. M.* Toxic epidermal necrolysis – an unusual cause of colonic perforation. Report of a case / F. M. Carter, C. K. Mitchell // *Dis. Colon Rectum*. – 1993. – Vol. 36. – P. 773–777.
155. *Косорукова, И. М.* Токсикодермия / И. М. Косорукова // *Рус. мед. журн.* – 1999. – Т. 96, № 14. – С. 652–657.
156. *Masiá, M.* Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfiram therapy / M. Masiá [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 474–476.
157. *Morelli, M. S.* Stevens-Johnson syndrome and cholestatic hepatitis / M. S. Morelli, F. X. O'Brien // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P. 2385–2388.
158. *McArthur, J. E.* Stevens-Johnson syndrome with hepatitis following therapy with ampicillin and cephalixin / J. E. McArthur, P. G. Dyment // *N. Z. Med. J.* – 1975. – Vol. 81. – P. 390–392.
159. *Coetzer, M.* Toxic epidermal necrolysis in a burn patient complicated by acute pancreatitis / M. Coetzer, A. E. van der Merwe, B. L. Warren // *Burns*. 1998. – Vol. 24. – P. 181–183.
160. *Belfort, R. Jr.* Ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS / R. Jr. Belfort // *Cornea*. – 1991. – Vol. 10. – P. 536–538.

161. *Yip, L. W.* Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series / L. W. Yip [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 527–531.
162. *Wilson, S. E.* The Fas-Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea / S. E. Wilson [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 37. – P. 1582–1592.
163. *Lebargy, F.* Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study / F. Lebargy [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol. 23. – P. 1237–1244.
164. *Meneux, E.* Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis / E. Meneux [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1997. – Vol. 42. – P. 153–156.
165. *Царегородцев, А. Д.* Ребенок и лекарство: справочное пособие для детских врачей: в 4 т. / А. Д. Царегородцев. – 2-е изд. – М.: Издательство «Оверлей», 2008. – Т. 2: Фармакотерапия в педиатрии. – 608 с.
166. *Meneux, E.* Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases / E. Meneux [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 91. – P. 283–287.
167. *Winfred, R. I.* Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor / R. I. Winfred [et al.] // *South. Med.* – 1999. – Vol. 92. – P. 918–920.
168. *Yamada, H.* A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis / H. Yamada [et al.] // *Ther. Apher.* – 1998. – Vol. 2. – P. 153–156.
169. *Engelhardt, S. L.* Toxic epidermal necrolysis: An analysis of referral patterns and steroid usage / S. L. Engelhardt, M. J. Schurr, R. B. Helgeson // *J. Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18. – P. 520–524.
170. *Sheridan, R. L.* Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children / R. L. Sheridan [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109, N 1. – P. 74–78.
171. *Sotozono, C.* Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications / C. Sotozono [et al.] // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – P. 685–690.
172. *Oplatek, A.* Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis / A. Oplatek [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2006. – Vol. 27. – P. 26–33.
173. *Magina, S.* Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis / S. Magina [et al.] // *Dermatology*. – 2003. – Vol. 207. – P. 33–36.
174. *Kavanagh, G. M.* Silicone gel treatment of extensive hypertrophic scarring following toxic epidermal necrolysis / G. M. Kavanagh, P. Page, M. M. Hanna // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 130. – P. 540–541.
175. *Haus, C.* Long-term corneal involvement following drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) / C. Haus, P. Paquet, C. Marechal-Courtois // *Ophthalmologica*. – 199. – Vol. 206. – P. 115–118.

176. *Lehman, S. S.* Long-term ocular complication of Stevens-Johnson syndrome / S. S. Lehman // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 1999. – Vol. 38. – P. 425–427.
177. *Сельский, Н. Е.* Опыт хирургического лечения синдрома «сухих глаз» / Н. Е. Сельский [и др.] // *Офтальмохирургия*. – 2000. – № 1. – С. 33–36.
178. *Herman, T. E.* Esophageal stricture secondary to drug-induced toxic epidermal necrolysis / T. E. Herman, D. C. Kushner, R. H. Cleveland // *Pediatr. Radiol.* – 1984. – Vol. 14. – P. 439–440.
179. *Rowan, D. M.* Vaginal stenosis after toxic epidermal necrolysis / D. M. Rowan [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 390–392.
180. *McIvor, R. A.* Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis / R. A. McIvor [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1996. – Vol. 17. – P. 237–240.
181. *Barrera, J. E.* Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis / J. E. Barrera, A. D. Meyers, E. C. Hartford // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124. – P. 1375–1376.
182. *Kamada, N.* Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work / N. Kamada [et al.] // *J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 33, № 9. – P. 616–622.
183. *Saban, J.* Sjogren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis / J. Saban [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 1991. – Vol. 67. – P. 195–197.
184. *Bastuji-Garin, S.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis / S. Bastuji-Garin [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – P. 149–153.
185. *Guégan, S.* Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis / S. Guégan [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 272–276.
186. *Imahara, S. D.* SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol / S. D. Imahara [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2006. – Vol. 27. – P. 270–275.
187. *Schneck, J.* Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study / J. Schneck [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 33–40.
188. *Knowles, S. R.* Drug eruptions / S. R. Knowles, L. E. Shapiro, N. H. Shear // *Pediatric Dermatology* / editors L. A. Schachner, R. C. Hansen. – 3rd Edition. – London, U. K.: Mosby, 2003. – P. 1267–1276.
189. *Yun, S. J.* Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis / S. J. Yun [et al.] // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 217. – P. 254–259.

190. *Fritsch, P. O.* Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / P. O. Fritsch, A. Sidoroff // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 349–360.

191. *Revuz, J.* Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients / J. Revuz [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 123, № 9. – P. 1160–1165.

192. *Ковальчук, Л. В.* Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии : учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.

193. *Schofield, J. K.* Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients / J. K. Schofield, F. M. Tatnall, I. M. Leigh // *Br. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 128. – P. 542–545.

194. *Villiger, R. M.* Precipitants in 42 cases of erythema multiforme / R. M. Villiger [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 158. – P. 929–932.

195. *Lam, N. S.* Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children / N. S. Lam [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2004. – Vol. 37. – P. 366–370.

196. *Tatnall, F. M.* A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme / F. M. Tatnall, J. K. Schofield, I. M. Leigh // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 132. – P. 267–270.

197. *Kerob, D.* Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy / D. Kerob [et al.] // *Arch. Dermatol.* 1998. – Vol. 134, № 7. – P. 867–877.

198. *Assier, H.* Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes / H. Assier [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1995. – Vol. 131. – P. 539–543.

199. *Козловская В. В.* Об ошибках диагностики герпетического дерматита Дюринга / В. В. Козловская // *Мед. новости.* – 2009. – № 16. – С. 10–11.

200. *Mayes, T.* Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Mayes [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 23. – P. 547–550.

201. *Prelack, K.* Energy and protein provisions for thermally injured children revisited: An outcome-based approach for determining requirements / K. Prelack [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18. – P. 177–181.

202. *Паттерсон, Р.* Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л. К. Грэммер, П. А. Гринбергер ; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. – 2000. – 768 с.

203. *Детская аллергология: руководство для врачей / А. А. Баранов [и др.]; под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.*

204. *Parrillo, S. J.* Stevens-Johnson syndrome / S. J. Parrillo, C. V. Parrillo // eMedicine World Medical Library [Электронный ресурс]. – 2007, last updated May, 13. – Режим доступа: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic555.htm>. – Дата доступа: 05.09.2009.
205. *Haleblian, P. H.* Improved bum center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids / P. H. Haleblian [et al.] // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. – P. 503–512.
206. *Guibal, F.* Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy / F. Guibal [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1995. – Vol. 131. – P. 669–772.
207. *Rzany, B.* Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids / B. Rzany, H. Schmitt, E. Schopf // *Acta Derm. Venereol.* – 1991. – Vol. 71. – P. 171–172.
208. *Inamadar, A. C.* Serious cutaneous adverse drug reactions: pathomechanisms and their implications to treatment / A. C. Inamadar, A. Palit // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2003. – Vol. 69. – P. 205–208.
209. *Yamane, Y.* Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006 / Y. Yamane, M. Aihara, Z. Ikezawa // *Allergol. Int.* – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 419–425.
210. *Tripathi, A.* Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases / A. Tripathi [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2000. – Vol. 21. – P. 101–105.
211. *Metry, D. W.* Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature / D. W. Metry, P. Jung, M. L. Levy // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112, № 6 (Pt. 1). – P. 1430–1436.
212. *Kardaun, S. H.* Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / S. H. Kardaun, M. F. Jonkman // *Acta Derm. Venereol.* – 2007. – Vol. 87. – P. 144–148.
213. *Aihara, M.* Clinical study of deceased cases of toxic epidermal necrolysis (TEN) in Japan: Comparative study with surviving cases of TEN and with deceased cases of Stevens-Johnson syndrome / M. Aihara, Z. Ikezawa // *Jpn. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 109. – P. 1581–1590.
214. *Huff, J. C.* Erythema multiforme and latent herpes simplex infection // *Semin. Dermatol.* – 1992. – Vol. 11. – P. 207–210.
215. *Prins, C.* Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases / C. Prins [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 26–32.
216. *Stella, M.* Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience / M. Stella [et al.] // *Dermatology.* – 2001. – Vol. 203, № 1. – P. 45–49.

217. *Al-Mutairi, N.* Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis / N. Al-Mutairi [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 43, № 11. – P. 847–851.

218. *Campione, E.* High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis / E. Campione [et al.] // *Acta Derm. Venereo.* – 2003. – Vol. 83. – P. 430–432.

219. *Tan, A. W.* High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series / A. W. Tan [et al.] // *J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 1–6.

220. *Morici, M. V.* Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome / M. V. Morici [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 10. – P. 2494–2497.

221. *Tristani-Firouzi, P.* Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children / P. Tristani-Firouzi [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 548–552.

222. *Bachot, N.* Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression / N. Bachot, J. Revuz, J. C. Roujeau // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 33–36.

223. *Trent, J. T.* Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN / J. T. Trent [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 39–43.

224. *Prins, C.* Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: A retrospective, multicenter study / C. Prins [et al.] // *Dermatology.* – 2003. – Vol. 207. – P. 96–99.

225. *Scheinfeld, N. S.* Intravenous Immunoglobulin / N. S. Scheinfeld, J. E. Godwin // *eMedicine [Электронный ресурс]*. – 2013, updated February, 27. – Режим доступа: <http://www.emedicine.medscape.com/article/210367-overview>. – Дата доступа: 25.04.2013.

226. *Kobosko, J.* Renal toxicity of intravenous immunoglobulin / J. Kobosko, F. Nicol // *Klin. Nephrol.* – 1993. – Vol. 37. – P. 216–217.

227. *Sharma, V. K.* Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) / V. K. Sharma [et al.] // *IADVL News.* – 2006. – Vol. 2. – P. 89–93.

228. *Mittmann, N.* IVIG for the treatment of toxic epidermal necrolysis / N. Mittmann [et al.] // *Skin Therapy Letter.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 7–9.

229. *Mangla, K.* Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study / K. Mangla [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 398–400.

230. *Аверченков, В. М.* Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения / В. М. Аверченков, И. С. Палагин // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 273–281.

231. *Волков, Г. Л.* Технология получения иммуноглобулинов. I. Технологические аспекты очистки / Г. Л. Волков // *Укр. біохім. журн.* – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 88–98.

232. *Mydlarski, P. R.* Intravenous immunoglobulin: use in dermatology / P. R. Mydlarski, N. Mittmann, N. H. Shear // *Skin Therapy Letter.* – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 1–6.

233. *Burks, A.* Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA / A. Burks, H. Sampson, R. Buckley // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 560–563.

234. *Yang, Y.* Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China / Y. Yang [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 48, № 10. – P. 1122–1128.

235. *Таточенко, В. К.* Педиатру на каждый день – 2007: справочник по диагностике и лечению / В. К. Таточенко. – 5-е изд. – М., 2007. – 272 с.

236. *Al-Shouli, S.* Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab / S. Al-Shouli [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85. – P. 534–535.

237. *Wojtkiewicz, A.* Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis / A. Wojtkiewicz [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2008. – Vol. 88. – P. 420–421.

238. *Hunger, R. E.* Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment / R. E. Hunger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 923–924.

239. *Meiss, F.* Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: Response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: Report of three cases / F. Meiss [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 717–719.

240. *Пучков, И. А.* Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Филграстим): оптимизация условий конъюгирования с полиэтиленгликолем / И. А. Пучков [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 2012. – Т. 38, № 5. – С. 545–554.

241. *Jarrett, P.* Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor / P. Jarrett [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1997. – Vol. 22, № 3. – P. 146–147.

242. *Goulden, V.* Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis / V. Goulden, M. J. Goodfield // *Br. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 135. – P. 305–306.

243. *Jarrett, P.* Toxic epidermal necrolysis and cyclosporin / P. Jarrett, T. Ha, J. Snow // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1997. – Vol. 22, № 5. – P. 250–256.

244. *Valeyrie-Allanore, L.* Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / L. Valeyrie-Allanore [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163, № 4. – P. 847–853.

245. *Paquet, P.* Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? / P. Paquet, G. E. Piérard // *Dermatology.* – 1999. – Vol. 198. – P. 198–202.

246. *Renfro, L.* Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin / L. Renfro, J. M. Grant-Kels, L. A. Daman // *Int. J. Dermatol.* – 1989. – Vol. 28. – P. 441–444.

247. *Arévalo, J. M.* Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A / J. M. Arévalo [et al.] // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 48, № 3. – P. 473–478.

248. *Моисеев, С. В.* Циклоспорин: связь между фармакокинетикой и клинической эффективностью / С. В. Моисеев // *Клин. фармакол. тер.* – 2004. – Т. 13, № 1. – С. 44–48.

249. *Кукес, В. Г.* Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Н. А. Гасанов // *Клиническая медицина.* – 2007. – № 2. – С. 58–63.

250. *Trautmann, A.* Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide / A. Trautmann [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139. – P. 1127–1128.

251. *Egan, C. A.* Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis / C. A. Egan [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 40. – P. 458–461.

252. *Lissia, M.* Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report / M. Lissia, A. Figus, C. Rubino // *Br. J. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 58. – P. 504–510.

253. *Furubacke, A.* Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? / A. Furubacke [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 1307–1310.

254. *Wolkenstein, P.* Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis / P. Wolkenstein [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1586–1589.

255. Vidal 2012. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис, 2012. – 1664 с.

256. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.

257. *Царегородцев, А. Д.* Ребенок и лекарство: справочное пособие для детских врачей: в 4 т. / А. Д. Царегородцев. – 2-е изд. – М.: Издательство «Оверлей», 2008. – Т. 3: Лекарственные средства (А – Л). – 524 с.

258. *Штайнигер, У.* Неотложные состояния у детей: пер. с нем. / У. Штайнигер, К. Э. фон Мюлендаль. – Минск: Медтраст, 1996. – 512 с.

259. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / А. А. Ананенко [и др.]; под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. С. Кисляк. – М.: Медицина, 1979. – 624 с.

260. *Boorboor, P.* Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients / P. Boorboor [et al.] // *Burns*. – 2008. – Vol. 34. – P. 487–492.

261. *Gregory, D. G.* The ophthalmologic management of acute Stevens-Johnson syndrome / D. G. Gregory // *Ocul. Surf.* – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 87–95.

262. *Майчук, Ю. Ф.* Современная терапия конъюнктивитов у детей / Ю. Ф. Майчук // *Педиатрия*. – 2007. – № 2 (приложение Consilium medicum). – С. 80–87.

263. *Yip, L. W.* High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits / L. W. Yip [et al.] // *Eye*. – 2005. – Vol. 19. – P. 846–853.

264. *Araki, Y.* Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse at disease onset / Y. Araki [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – P. 1004–1011.

265. *Tsai, R. J.* Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells / R. J. Tsai, L. M. Li, J. K. Chen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 86–93.

266. *Shimazaki, J.* Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon / J. Shimazaki, N. Shinozaki, K. Tsubota // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 235–240.

267. *Shimazaki, J.* Amniotic membrane transplantation for treatment of cicatricial keratoconjunctivitis / J. Shimazaki // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – P. 285–290.

268. *Каспаров, А. А.* Использование консервированной амниотической мембраны для реконструкции поверхности переднего отрезка глазного яблока / А. А. Каспаров, С. В. Труфанов. – *Вестник офтальмологии*. – 2001. – № 3. – С. 45–47.

269. *Hanada, K.* Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera / K. Hanada [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – Vol. 131, № 3. – P. 324–330.

270. *Solomon, A.* Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns / A. Solomon, E. Espana, S. Tseng // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110, № 1. – P. 93–100.

271. *Tsubota, K.* Surgical reconstruction of the ocular surface in advance ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome / K. Tsubota [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 122. – P. 38–42.

272. *Shay, E.* Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / E. Shay [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 686–696.

273. Неотложная медицинская помощь: пер. с англ. / Дж. Т. Амстердам [и др.]; под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Р. Л. Кроума, Э. Руиза. – М.: Медицина, 2001. – 1016 с.

274. *Klein, T. E.* Integrating genotype and phenotype information: an overview of the PharmGKB project. Pharmacogenetics Research Network and Knowledge Base / T. E. Klein [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 167–170.

275. *Thorn, C. F.* PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base / C. F. Thorn, T. E. Klein, R. B. Altman // *Methods Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 311. – P. 179–192.

276. *Hodge, A. E.* The PharmGKB: integration, aggregation, and annotation of pharmacogenomic data and knowledge / A. E. Hodge, R. B. Altman, T. E. Klein // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 81, № 1. – P. 21–24.

277. *Von Ahsen, N.* Chip-based genotyping: translation of pharmacogenetic research to clinical practice / N. von Ahsen, M. Oellerich // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 7. – P. 1186–1187.

278. *Wolkenstein, P.* Toxic epidermal necrolysis / P. Wolkenstein, J. Revuz // *Dermatol. Clin.* – 2000. – Vol. 18. – P. 485–495.

279. *Pichler, W. J.* The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity / W. J. Pichler, J. Tilch // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 809–820.

280. *Kano, Y.* Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption / Y. Kano [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1439–1444.

281. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / И. В. Бондаренко [и др.]; под ред. М. П. Костинова. – М.: Медицина для всех, 2002. – 320 с.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ. КЛАССИФИКАЦИЯ	8
2. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ССД – ТЭН	18
3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ССД – ТЭН	34
4. ПАТОГЕНЕЗ	40
5. ГИСТОПАТОЛОГИЯ	44
6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	46
6.1. Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН)	46
6.2. Токсический эпидермальный некролиз	60
6.3. Промежуточная, или переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN)	78
7. ОСЛОЖНЕНИЯ ССД – ТЭН	80
8. ПРОГНОЗ	89
9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	92
10. ЛЕЧЕНИЕ	103
10.1. Основные принципы лечения	103
10.2. Организация микроклимата и общего ухода	104
10.3. Организация питания	104
10.4. Системное лечение	106
10.4.1. Системные глюкокортикостероиды	106
10.4.2. Внутривенные иммуноглобулины	112
10.4.3. Блокирующие антитела (анти- <i>Fas</i> , анти- <i>ФНО</i>)	128
10.4.4. Гемопэтические факторы роста	130
10.4.5. Иммуномоделирующие средства (иммуносупрессоры)	130
10.4.6. Плазмаферез	133
10.4.7. Талидомид	134
10.4.8. Антибиотики	134
10.4.9. Ацикловир	141
10.4.10. Антикоагулянты и антиагреганты	143
10.4.11. Обезболивающие средства	144

10.4.12. Психотропные средства	145
10.4.13. Инфузионная терапия	146
10.4.14. Общая стратегия системной специфической терапии ССД – ТЭН	152
10.5. Местное лечение	157
10.5.1. Уход за кожей. Лечение кожных повреждений	157
10.5.2. Уход и лечение при поражении глаз	159
10.5.3. Уход за полостью рта. Лечение повреждений слизистой оболочки полости рта.....	167
10.5.4. Уход и лечение при поражении мочеполовых органов.....	169
11. ПРОФИЛАКТИКА	171
Список использованных источников	182

Научное издание

Дюбкова Татьяна Петровна
Жерносек Владимир Федорович

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ**

В авторской редакции

Компьютерная верстка *С. С. Руховой*

Подписано в печать 19.07.2013. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Ризография.
Усл. печ. л. 6,9. Уч.-изд. л. 8,5. Тираж 300 экз. Заказ 63.

Издатель и полиграфическое исполнение
государственное учреждение образования
«Республиканский институт высшей школы».

ЛИ № 02330/0548535 от 16.06.2009.
Ул. Московская, 15, 220007, г. Минск.