

Жерносек, В.Ф. Рациональная антибиотикотерапия септических осложнений при синдроме Стивенса-Джонсона – токсическом эпидермальном некролизе у детей / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Актуальные проблемы медицины : материалы Республиканской науч.-практ. конф. и 23-й итоговой науч. сессии, Гомель, 13–14 ноября 2014 г. : в 4 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гомельский гос. мед. ун-т» ; редкол. А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 2. – С. 17–20.

УДК 616.591-002.4-099-08-039.35-053.2

**РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА — ТОКСИЧЕСКОМ
ЭПИДЕРМАЛЬНОМ НЕКРОЛИЗЕ У ДЕТЕЙ**

В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь;
Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

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. Летальность при синдроме Стивенса-Джонсона (ССД) колеблется в пределах 1–3 % (по некоторым данным верхняя граница приближается к 5 %). Среди пациентов с токсическим эпидермальным некролизом (ТЭН) она возрастает до 30–35 %, в отдельных случаях может достигать 50 % [1–3]. При переходной форме ССД — ТЭН летальность колеблется в пределах 10–15 %. Основная причина летального исхода как у взрослых, так и у детей — сепсис, второе место занимают гиповолемия и полиорганная недостаточность. В течение первых суток заболевания доминирующим возбудителем является золотистый стафилококк, в более поздние сроки присоединяется грамотрицательная флора.

Цель работы — обосновать режимы эмпирической стартовой антибиотикотерапии септических осложнений ССД — ТЭН и оптимальный выбор антибиотиков или их комбинации по результатам бактериологического исследования.

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 грамотрицательной микрофлоры. При значительной площади эксфолиации, превышающей 30 % поверхности тела пациента, 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 (амоксициллин + клавулановая кислота). Присутствие в их составе клавулановой кислоты защищает амоксициллин от разрушающего действия β -лактамаз и расширяет спектр его антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, резистентных к другим пенициллинам и цефалоспорином. При ССД — ТЭН, индуцированном антибиотиками пенициллинового ряда или цефалоспорином, альтернативой ингибиторзащищенным аминопенициллинам служит азитромицин (табл. 1).

Таблица 1 — Режимы эмпирической стартовой антибиотикотерапии септических осложнений ССД — ТЭН у детей [4]

<i>Необходимое условие</i>	<i>Рекомендуемая комбинация антибиотиков (внутривенно)</i>
Антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются индукторами ССД — ТЭН	Амоксициллин + клавулановая кислота (грамположительная флора) <i>плюс</i> Амикацин (граммотрицательная флора) <i>плюс</i> Метронидазол (анаэробная флора)
Антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины являются индукторами ССД — ТЭН	Азитромицин (грамположительная флора) <i>плюс</i> Амикацин (граммотрицательная флора) <i>плюс</i> Метронидазол (анаэробная флора)

Азитромицин высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе продуцирующих β -лактамазу, а также в отношении грамотрицательной

микрофлоры, анаэробов (бактероиды, клостридии, пептококки), хламидий, микоплазм. При высоких концентрациях в очаге воспаления антибиотик оказывает бактерицидное действие. Использование в рекомендуемой комбинации амикацина сульфата обусловлено его активностью в отношении грамположительных (стафилококки) и особенно грамотрицательных бактерий (синегнойная и кишечная палочки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы), в том числе устойчивых к другим аминогликозидам. Метронидазол активен в отношении простейших, а также облигатных анаэробных спорообразующих и неспорообразующих бактерий: бактероидов, гарднерелл, клостридий, пептококков, пептострептококков, фузобактерий.

При выявлении метициллинорезистентного стафилококка антибиотиками выбора при ССД — ТЭН являются ванкомицин и линезолид, при обнаружении грамотрицательной флоры — гентамицин или цефалоспорины третьего поколения (табл. 2). Антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью, располагаются в порядке предпочтения следующим образом: ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин.

Таблица 2 — Антибиотики, рекомендуемые при септических осложнениях ССД — ТЭН у детей в зависимости от результатов бактериологического исследования

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

Ванкомицин — антибиотик-гликопептид, являющийся препаратом выбора при выявлении метициллинорезистентного стафилококка. Это обусловлено его активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно золотистого (метициллинорезистентного) и коагулазонегативных стафилококков, энтерококков и

пневмококков, нечувствительных к пенициллинам, цефалоспорином и другим антибиотикам.

Альтернативой ванкомицину является тейкопланин. Последний близок по спектру антибактериального действия к ванкомицину, уступает ему в отношении коагулазонегативных стафилококков, но более активен в отношении золотистого стафилококка, стрептококков и энтерококков. При выявлении метициллинорезистентного стафилококка антибиотиком выбора наряду с ванкомицином служит линезолид. Он относится к группе антибиотиков-оксазолидинов, характеризуется активностью 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. Альтернативным антибиотиком является левофлоксацин — представитель второго поколения фторхинолонов. Левофлоксацин 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, обусловленных необходимостью применения левофлоксацина по жизненным показаниям у детей моложе 18 лет, решение принимает консилиум врачей.

Гентамицин оказывает бактериостатическое действие в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной и кишечной палочек, протей, сальмонелл и др. На современном этапе гентамицин остается одним из основных средств борьбы с тяжелой гнойной инфекцией, вызванной резистентной грамотрицательной флорой. Наряду с гентамицином антибиотиком выбора при выявлении грамотрицательной флоры служит цефтазидим — цефалоспорин третьего поколения. Он характеризуется активностью в отношении некоторых грамположительных и большинства грамотрицательных (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы, протей) микроорганизмов, а также ряда анаэробов (пептококки, пептострептококки). Отличается высокой активностью в отношении синегнойной палочки.

При выявлении грамотрицательных бактерий альтернативой антибиотикам выбора гентамицину и цефтазидиму является комбинация цефоперазон + сульбактам, наиболее активная в отношении кишечной палочки, клебсиеллы, протей, синегнойной палочки, или

комбинация имипенем + циластатин, относящаяся к группе карбапенемов. Имипенем оказывает сильное бактерицидное действие на *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, резистентных к большинству β -лактамных антибиотиков. Антибиотик устойчив к действию β -лактамаз. Он применяется в комбинации с циластатином, являющимся ингибитором почечной дегидропептидазы. Блокируя почечный метаболизм имипенема, циластатин способствует накоплению его в моче в неизмененном виде. Циластатин не обладает антибактериальной активностью, не действует на β -лактамазы и не изменяет эффекты имипенема. Меропенем оказывает мощное бактерицидное действие в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Он также устойчив к действию β -лактамаз. Комбинация пиперациллин + тазобактам активна в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, облигатных анаэробов, клостридий. Пиперациллин — полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов, тазобактам — ингибитор β -лактамаз. Комбинация отличается высокой эффективностью при сепсисе, вызванном синегнойной палочкой.

Рациональная антибиотикотерапия септических осложнений ССД — ТЭН на фоне постоянного контроля температуры окружающей среды, стерильного микроокружения, правильной организации общего ухода, лечения кожных повреждений и системной специфической терапии позволяют уменьшить риск летального исхода даже при обширной эксфолиации эпидермиса и связанной с ней утратой барьерной функции кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

