

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	5
Список сокращений и условных обозначений	7
1. Введение	8
2. Историческая справка	9
3. Патогенез	12
4. Патоморфология	16
5. Этиология	17
6. Генотипирование для профилактики синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза	19
7. Классификация	20
8. Клинические проявления синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза	21
9. Дифференциальный диагноз	25
10. Первичное обследование	32
10.1. Первичный план ведения пациента	33
10.2. Методы определения лекарства, вызвавшего синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	34
10.3. Определение прогноза синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза	35
11. Начальное ведение, лечение и поддерживающая терапия	37
11.1. Алгоритм маршрутизации пациента с подозрением и подтвержденным синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом	37
11.2. Оптимальные условия для лечебных мероприятий для пациента с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом	39
12. Уход и лечение по областям поражения	41
12.1. Уход за кожей и лечебные мероприятия	41
12.1.1. Консервативный подход	42
12.1.2. Хирургический подход	44
12.2. Инфекционный контроль	45

12.3. Купирование болевого синдрома	46
12.3.1. Оценка интенсивности боли	46
12.3.2. Принципы обезболивания	47
12.3.3. Обезболивание пациентов с синдромом Стивенса— Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в зависимости от интенсивности и характера боли	48
12.3.4. Обезболивание при проведении процедур	49
12.4. Антикоагуляционные мероприятия	50
12.5. Обследование и лечение офтальмологических симптомов	50
12.6. Уход и лечение поражений слизистых оболочек полости рта	52
12.7. Ведение поражений мочеполового тракта	54
12.8. Почечная недостаточность	56
12.9. Коррекция водно-солевого баланса	56
12.10. Питание и профилактика стрессовых язв	58
12.11. Ведение пациентов с поражением дыхательных путей	59
13. Дополнительные методы лечения	62
13.1. Глюкокортикоиды и внутривенные иммуноглобулины	62
13.2. Плазмаферез	63
13.3. Циклоспорин	63
13.4. Ингибиторы фактора некроза опухоли	64
14. Выписка пациента после перенесенного синдрома Стивенса— Джонсона и токсического эпидермального некролиза	65
14.1. Рекомендуемые пункты аудита случаев синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза регуляторными органами	66
15. Заключение	68
Список литературы	69
Приложение	84

1. ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, синдром Лайелла) — заболевания с тяжелыми кожно-слизистыми поражениями. Чаще всего они возникают в ответ на применение лекарственных средств (ЛС) и характеризуются отслойкой эпидермиса, образованием волдырей (пузырчато-эпителиальное шелушение) [1]. Частота встречаемости ССД/ТЭН составляет примерно от 1,6 до 9,2 случая на 1 млн населения в год [1–6]. ССД/ТЭН относятся к редким, но опасным для жизни заболеваниям; в тяжелых случаях острая фаза может сопровождаться различными системными осложнениями, в том числе полиорганной недостаточностью. Смертность от ССД составляет не менее 15%, причем эта цифра возрастает до 49% при развитии ТЭН; общая же смертность от ССД/ТЭН составляет около 22% [2, 3]. Помимо значительной смертности, ССД/ТЭН характеризуется тем, что у выживших после острого заболевания часто развиваются значительные долгосрочные последствия [4].

ССД и ТЭН являются фенотипами одной и той же нозологии и отражают тяжесть заболевания согласно объему поражения кожи и слизистых оболочек, а в некоторых случаях — этапность развития заболевания. При ССД заболевание, как правило, протекает с менее обширной площадью поражения кожных покровов. При ТЭН поражение носит уже распространенный характер, вплоть до тотального.

Данное методическое пособие создавалось для практикующих клиницистов разных специальностей, в первую очередь врачей отделений интенсивной терапии, реанимации, аллергологии-иммунологии, дерматовенерологии, комбустиологии, а также для учащихся медицинских вузов, средних медицинских учебных заведений, ординаторов и интернов.

2. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

ССД впервые был описан в 1922 г. американскими педиатрами Фрэнком Чэмблиссом Джонсоном (1894–1934) и Альбертом Мейсоном Стивенсом (1884–1945). Впоследствии Ф.Ч. Джонсон, будучи ботаником-любителем, трагически погиб в возрасте 40 лет, упав со скалы во время сбора образцов растений [5, 6]. В 1956 г. шотландским дерматологом Аланом Лайеллом (1917–2007) был подробно описан токсический эпидермальный некролиз, синдром «ошпаренной кожи». Наиболее тяжелый вариант течения ССД получил название синдрома Лайелла. На рис. 1 представлены портреты ученых-клиницистов, в честь которых назван синдром ССД/ТЭН [7].

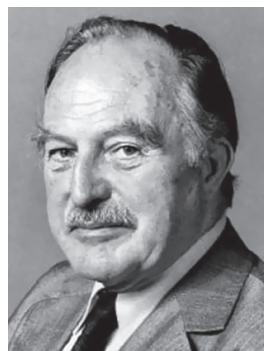
Важный клинико-патологический признак, применяемый при ССД/ТЭН, — *симптом Никольского* — был впервые описан в 1896 г. дерматологом Петром Васильевичем Никольским (1858–1940), профессором и заведующим отделением дерматологии в Варшавском университете. По описанию автора, симптом демонстрировал ослабление связей между роговичным и зернистым слоями по всем поверхностям кожи, даже в промежутках между очагами поражения, с первого взгляда, казалось бы, на интактных участках. При ССД/ТЭН информативным является «псевдосимптом Никольского», который является



Frank Chambliss
Johnson (1894–1934).
Американский педиатр

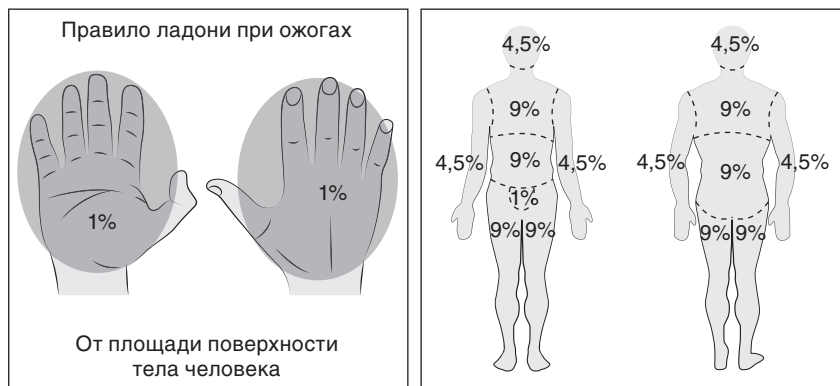


Albert Mason
Stevens (1884–1945).
Американский педиатр



Alan Lyell (1917–2007).
Шотландский
дерматолог

Рис. 1. Ученые-клиницисты, в честь которых назван синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз



Правило «ладони»

Способ ладони основывается на том, что площадь ладони взрослого человека составляет приблизительно 1% общей поверхности кожного покрова. При ограниченных поражениях ладонью измеряют площадь ожога, при субтотальных поражениях — площадь непораженных участков тела.

Правило «девяток» Лунда–Браудера

Согласно правилу «девяток», площадь поверхности головы и шеи взрослого человека составляет 9%, одной верхней конечности — 9%, туловища спереди — 18%, туловища сзади — 18%, одной нижней конечности — 18%, а промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела.

Часть тела	Расчет процента пораженной поверхности тела	
	Взрослые	Дети
Вся левая рука	9%	9%
Правая рука целиком	9%	9%
Вся голова	9%	18%
Вся грудь	9%	9%
Весь живот	9%	9%
Вся спина	18%	18%
Вся левая нога	18%	14%
Вся правая нога	18%	14%
Пах	1%	1%

Murari A., Singh K.N.
Lund and Browder chart — modified versus original: a comparative study // Acute Crit. Care. 2019 Nov; 34 (4): 276–281.
doi: 10.4266/acc.2019.00647.
Epub 2019 Nov 29.
PMID: 31795625; PMCD: PMC6895471.

Рис. 3. Способы определения площади поражения патологическим процессом

положительным для некоторых случаев ожогов и буллезной ихтиозиформной эритродермии. На рис. 2 (см. цв. вклейку) представлена техника проверки наличия симптома, псевдосимптома Никольского (патогномоничен для ССД/ТЭН). Псевдосимптом Никольского поло-

жителен, когда в основе отслоения эпидермальных слоев лежит некроз, а не акантолиз, и он выявляется только на областях кожи, которые уже затронуты патологическим процессом и вовлечены в него, а также на эритематозных участках [8]. В разделе 9 описаны техника выявления симптома Никольского и семиотика симптомов «спутников».

Таблица Лунда и Браудера [9] — способ определения общей площади пораженной поверхности тела (ППТ), который был предложен доктором Чарльзом Лундом, старшим хирургом Бостонской городской больницы, и доктором Ньютоном Браудером на основе их опыта лечения более 300 жертв ожогов, пострадавших при пожаре в Бостоне в 1942 г. На рис. 3 приведена таблица Лунда–Браудера, или «правило девяток», с адаптированным вариантом для взрослых [9].

3. ПАТОГЕНЕЗ

Традиционно считается, что основной механизм развития ССД/ТЭН опосредован индуцированной Т-клеточной цитотоксичностью или реакцией гиперчувствительности IV типа [10]. Т-клетки активируются путем связывания лекарств с рецепторами Т-клеток из антиген-презентирующих клеток. В настоящее время существуют три гипотезы активации Т-клеток [11–13]. На рис. 4 (см. цв. вклейку) схематично представлены основные патогенетические механизмы развития Т-клеточной цитотоксичности при ССД/ТЭН:

- модель гаптена/прогаптена;
- фармакологическое взаимодействие — (p-i) концепция;
- модель измененного пептида.

1. *Гаптен-/прогаптенная активация.* Большинство препаратов и их метаболитов относятся к прогаптенам и не действуют как сами гаптены. Ковалентно связываясь с белками-носителями (гаптенный антиген), они приобретают иммуногенность. Гаптеносодержащие антигены образуют комплекс с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) в антиген-презентирующих клетках и распознаются рецепторами Т-клеток. Эта стимуляция запускает активацию Т-клеток, специфичных для ЛС. В данной модели антигенные препараты ковалентно связаны с пептидами, представленными молекулами HLA Т-клеточными рецепторами (ТКР) [14].

Классическим примером препарата-гаптена является пенициллин. При попадании во внутреннюю среду организма разрывается бета-лактамное кольцо, которое взаимодействует с остатками лизина в белках, и образуется комплекс гаптен–носитель. Применительно к ТЭН этот комплекс стимулирует Т-клеточный ответ. К комплексообразованию способны и другие бета-лактамные антибиотики: цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

Некоторые ЛС в нативном виде не являются гаптенами, а с белками связываются только их метаболиты. Метаболизм проходит в печени под действием ферментов цитохрома P450, при этом часто в гепатоцитах остаются реактивные метаболиты ЛС, которые связываются с белками клеток.

Так как метаболизм лекарств может происходить и внутри антиген-презентирующих клеток, гаптены способны активировать их и вызывать иммунный ответ. Модифицированные гаптенами белки

могут закрепляться на поверхности антиген-презентирующих клеток как антигенные эпитопы и активировать Т- и В-клеточные ответы.

Сульфаниламидные препараты — пример лекарственных препаратов, образующих активные метаболиты: после ацетилиации образуются в основном нетоксичные соединения, но препарат частично метаболизируется до реактивного сульфаметоксазол-оксида азота, который может легко образовывать комплексы с белками, индуцируя Т- и В-клеточный иммунный ответ. Такими свойствами обладают многие другие препараты, например фенацетин, галотан.

2. *Концепция p-i*. Некоторые ЛС могут нековалентно связываться непосредственно с HLA и/или ТКР. Этот тип связывания называется *концепцией p-i* (pharmacological interaction). Известно, что карбамазепин, ламотриджин, сульфаметоксазол и цефекоксид соответствуют этой модели [15–20].

Лекарства, считающиеся инородными антигенами, взаимодействуют с определенными комплексами HLA/пептид/Т-клеточный рецептор на кератиноцитах для запуска адаптивного иммунного ответа и тяжелой побочной реакции. CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, которые распознают эпитопы HLA-препаратов наряду с естественными киллерами, и NK (естественные киллеры) Т-клетки инфильтрируют дерму и секретируют цитолитические белки/хемокины (медиаторы), вызывающие диссеминированную гибель кератиноцитов при ССД/ТЭН [21]. Высокая аффинность ЛС к рецепторам Т-клеток запускает только Т-клеточный ответ, что объясняет отсутствие экспансии клеток при синдроме ТЭН. Гибель клеток происходит апоптотическим путем. Доказано участие следующих медиаторов как индукторов апоптоза: растворимый лиганд Fas (FasL); гранзим-перфориновый комплекс; гранулизин; фактор некроза опухоли α (TNF- α); связанный с TNF- α лиганд, индуцирующий апоптоз (TNRAIL); интерлейкин-2 (ИЛ-2); ИЛ-15.

3. *Измененный пептид*. Полиморфизмы HLA зависят от антигенсвязывающей щели. Например, немодифицированный препарат абакавир связывается с антигенсвязывающей щелью, лежащей в нижней части HLA-B*57:01, и изменяет форму и химический состав антигенсвязывающей щели, изменяя набор эндогенных пептидов, которые могут связывать HLA-B*57:01 (измененный пептид) [22, 23].

Профиль ТКР также связан с развитием ССД/ТЭН. Идентифицирован клонотип VB-11-ISGSY у 84% пациентов с карбамазепин-ассоциированным ССД/ТЭН. Этот клонотип отсутствовал у пациентов,

толерантных к карбамазепину. Специфический клонотип также обнаружен при индуцированном оксипуринолом ССД/ТЭН [24–26].

Механизмы гибели кератиноцитов и маркеры воспаления. Достоверных прогностических клинических маркеров при ССД/ТЭН не определено. Проапоптотические молекулы, включая TNF- α , интерфероны, индуцируемые синтазой оксида азота, могут быть связаны с иммунными реакциями, вызванными лекарственными препаратами, с повреждением кератиноцитов. Растворимые лиганды Fas, перфорин и гранзим участвуют в запуске запрограммированной гибели кератиноцитов [27].

Некроптоз — тип запрограммированной клеточной смерти при синдроме Лайелла. При синдроме Лайелла кератиноциты могут погибать как посредством апоптоза, так и через некроптоз. В отличие от апоптоза некроптотические клетки высвобождают связанные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs), соответственно, высвобождается множество провоспалительных цитокинов, что приводит к воспалению. Некроптоз происходит главным образом при участии провоспалительного медиатора TNF- α — то есть в условиях, при которых апоптоз блокируется. Апоптотические же клетки быстро фагоцитируются макрофагами и разрушаются в фаголизосомах; при этих процессах не возникает воспалительной реакции. Важно, что ингибирование некроптоза полностью предотвращает ТЭН-подобные реакции *in vivo* модели (мышь) [28].

ИЛ-2. На ранних стадиях заболевания цитотоксические CD8⁺ Т-клетки преимущественно инфильтрируют пузырную жидкость и эпидермис, а CD4⁺ Т-клетки в основном находятся в дерме [29, 30]. Моноциты присутствуют в эпидермисе больных ТЭН. На более поздних стадиях количество лимфоцитов уменьшается, а моноцитов увеличивается; считается, что моноциты играют роль в повреждении эпидермиса, вероятно, за счет усиления цитотоксичности CD8⁺ Т-клеток [31].

В сыворотке и пузырной жидкости пациентов с ССД/ТЭН отмечается повышенный уровень растворимых рецепторов ИЛ-2 [32]. Растворимые рецепторы ИЛ-2 являются маркерами активированных Т-клеток, что указывает на важную роль активированных цитотоксических CD8⁺ Т-клеток в патогенезе ССД/ТЭН.

Растворимый FasL. Апоптоз индуцируется цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками через лиганд Fas-Fas (FasL) [33]. Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки и естественные киллеры продуцируют FasL, который связывает Fas с клетками-мишенями. В норме Fas присутствует на поверхности кератиноцитов, а FasL экспрессируется внутриклеточно. FasL

транспортируется на поверхность клетки, когда клетка нуждается в самоуничтожении [34]. Так, у пациентов с ТЭН клеточная поверхность кератиноцитов имеет FasL, а у пациентов с макулопапулезными лекарственными реакциями на поверхности кератиноцитов FasL нет [35]. В сыворотке больных ТЭН определяются высокие уровни растворимого FasL. При действии триггера растворимый FasL выделяется мононуклеарными клетками периферической крови. Высвобождаемый из культуры мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) растворимый FasL связывается с Fas, экспрессируемым на кератиноцитах, чтобы вызвать апоптоз. Повышенный уровень растворимого FasL в сыворотке может быть полезным как диагностический маркер ССД/ТЭН, но его корреляция с тяжестью заболевания не установлена [36, 37].

Гранулизин. Гранулизин представляет собой проапоптотический белок, который обеспечивает клеточно-опосредованную цитотоксичность без прямого воздействия на межклеточный контакт. Гранулизин высвобождается из клеток секрета пузырей при ССД/ТЭН, включая цитотоксические CD8⁺ Т-клетки и НК-клетки. Продемонстрировано присутствие высоких концентраций секреторного гранулизина 15 кДа при ТЭН в секрете пузырей; в эксперименте при инъекции гранулизина 15 кДа мышам дерма индуцирует апоптоз кератиноцитов, имитируя ССД/ТЭН. Однако в качестве раннего биомаркера ТЭН этот белок не используется, так как может быть выявлен и при других кожных проявлениях лекарственной гиперчувствительности. Считается, что гранулизин является ключевым медиатором апоптоза при ССД/ТЭН [38].

ИЛ-15. Уровень интерлейкина-15 сыворотки коррелирует с тяжестью заболевания и внутрибольничной летальностью. ИЛ-15 — цитокин, экспрессируемый моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и кератиноцитами, — играет роль в инициации и поддержании цитотоксического ответа Т-киллеров и НК-клеток. Кроме того, ИЛ-15 увеличивает экспрессию гранулизина [39].

4. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Гистологически различают повреждения эпидермиса от апоптоза отдельных клеток до сливного эпидермального некроза. Эпидермальные изменения связаны с базальноклеточной вакуолярной дегенерацией и образованием субэпидермальных пузырьков или булл. В процесс могут вовлекаться придаточные структуры, такие как потовые протоки и волосяные фолликулы. В дерме часто имеется только слабовыраженный, преимущественно периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов и редко единичных эозинофилов. Системное поражение трудно отличить от вторичных осложнений, вызванных ССД/ТЭН. При системном поражении встречаются обширные субэпидермальные кровоизлияния, отложение гемосидерина, полностью отслоенный некротический эпидермис без значительных воспалительных инфильтратов [40].