



# СОДЕРЖАНИЕ

---

Авторский коллектив .....	5
Список сокращений и условных обозначений .....	7
<b>1. Введение .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Историческая справка .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Патогенез .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Патоморфология .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Этиология .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Генотипирование для профилактики синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Классификация .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Клинические проявления синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Дифференциальный диагноз .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Первичное обследование .....</b>	<b>32</b>
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
<b>11. Начальное ведение, лечение и поддерживающая терапия .....</b>	<b>37</b>
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
<b>12. Уход и лечение по областям поражения .....</b>	<b>41</b>
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
<b>13. Дополнительные методы лечения . . . . .</b>	<b>62</b>
13.1. Глюкокортикоиды и внутривенные иммуноглобулины . . . . .	62
13.2. Плазмаферез . . . . .	63
13.3. Циклоспорин . . . . .	63
13.4. Ингибиторы фактора некроза опухоли . . . . .	64
<b>14. Выписка пациента после перенесенного синдрома Стивенса— Джонсона и токсического эпидермального некролиза . . . . .</b>	<b>65</b>
14.1. Рекомендуемые пункты аудита случаев синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза регуляторными органами . . . . .	66
<b>15. Заключение . . . . .</b>	<b>68</b>
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

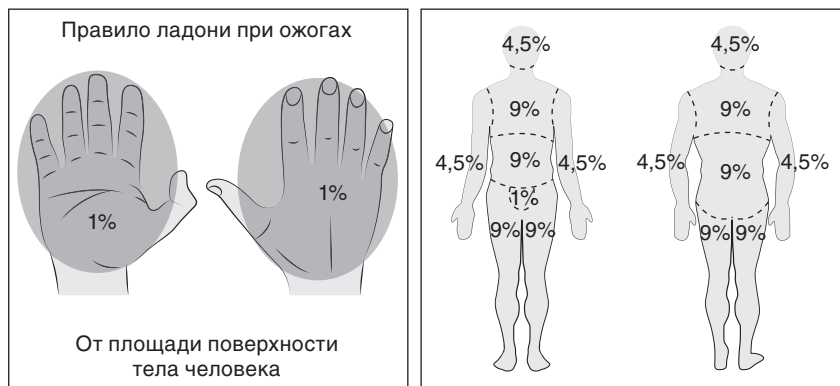


Albert Mason  
Stevens (1884–1945).  
Американский педиатр



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. Гаптенные 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<sup>+</sup> 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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); связанный с TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  — 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<sup>+</sup> Т-клетки преимущественно инфильтрируют пузырную жидкость и эпидермис, а CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> Т-клеток в патогенезе ССД/ТЭН.

*Растворимый FasL.* Апоптоз индуцируется цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-клетками через лиганд Fas-Fas (FasL) [33]. Цитотоксические CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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].