

Катилов А.В.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА У ДЕТЕЙ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Рассмотрены вопросы диагностики и интенсивной терапии синдрома Стивенса-Джонсона. Проанализированы факторы, способствующие развитию синдрома Стивенса-Джонсона у детей, и типичные ошибки в лечении.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона, дети, лечение.

Большинство авторов рассматривают синдром Стивенса-Джонсона (ССД) как тяжелую системную аллергическую реакцию замедленного типа, которая характеризуется выраженным синдромом интоксикации, поражением кожи и слизистых оболочек. Клиническая картина ССД, кроме поражения кожных покровов, обязательно включает поражение слизистых оболочек рта, носа, глаз, уретры, влагалища и дыхательных путей, прогрессирующее вплоть до некроза.

Причины развития ССД более чем в половине случаев определить невозможно, но в большинстве оставшихся случаев причинами его развития выступают лекарственные средства, вирусные инфекции (вирус гриппа, гепатита, герпеса), реже – различные бактерии (β -гемолитический стрептококк группы А, микобактерии и микоплазмы) и другие вредные факторы окружающей среды. Установлена четкая корреляционная связь между выраженностью кожной реакции и HLA-B-1502-антигеном, определяющим тяжелую реакцию на карбамазепин, а также HLA-B-5801, отвечающим за аллопуринол-связанные реакции [4].

Наиболее простой для использования в клинической практике является следующая классификация [2]:

- ССД – малая форма токсического эпидермального некролиза (ТЭН), поражение менее 10% поверхности тела;
- одновременное наличие ССД и ТЭН – отслоение 10–30% поверхности тела;
- ТЭН – отслоение более 30% поверхности тела

Клиническая картина. В зависимости от провоцирующего фактора и клинической картины выделяют "малую" форму заболевания, этиологическим фактором которой являются вирусы или бактерии, и "большую", вызванную, как правило, медикаментами. Обычно заболевание начинается с неспецифических симптомов респираторной вирусной инфекции. Характерно наличие продромального периода, выраженных клинических проявлений и периода выздоровления.

Продромальный гриппоподобный период длится от 1 до 7 дней и характеризуется лихорадкой, общей слабостью, кашлем, болью в горле, головной болью, артралгиями. Иногда в продромальный период отмечаются рвота и диарея. Поражение кожи и слизистых оболочек развивается стремительно, обычно на 4–6-й день заболевания. В первые два дня заболевания отмечают несоответствие между выраженным синдромом интоксикации и скудной

клинической картиной. Сыпь может локализоваться где угодно, но более характерны симметричные высыпания на разгибательных поверхностях конечностей, голеней, тыльной стороне кистей и стоп, лице, половых органах, слизистых оболочках ротовой полости и глаз. Появляются отечные, четко отграниченные, уплощенные папулы розово-красного цвета округлой формы диаметром от нескольких миллиметров до 2–5 см, имеющие две зоны: внутреннюю (серовато-синюшного цвета, иногда с пузырьком в центре, наполненным серозным или геморрагическим содержимым) и наружную (красного цвета). Сыпь напоминает по внешнему виду мишень, поэтому в отечественной и зарубежной литературе часто можно встретить термин "мишеневидная" сыпь. На губах, щеках, небе возникают разлитая эритема, пузырьки, эрозивные участки, покрытые желтовато-серым налетом. Характерным для данного заболевания является отрицательный симптом Никольского. После вскрытия крупных пузырей на коже и слизистых оболочках образуются сплошные кровоточащие очаги, при этом губы и десны становятся опухшими, резко болезненными. Период вскрытия пузырей и образования эрозий длится около недели. В дальнейшем обычно происходит вторичное инфицирование эрозий золотистым стафилококком и образование гнойно-геморрагических корок с последующим их отпадением. Следующей стадией, которую проходят элементы сыпи в зависимости от глубины поражения, является фаза гиперемии или гипопигментации, которая длится от 2 до 3 недель. По результатам наших наблюдений при благоприятном течении заболевания элементы сыпи полностью редуцируют в течение 3–4 недель. Высыпания сопровождаются жжением, а не зудом. Последний, как

правило, появляется в период выздоровления, когда отмечается десквамация эпидермиса и отпадение геморрагических корочек.

Таким образом, типичной динамикой кожной сыпи при синдроме Стивенса-Джонсона является следующая: папулезная "мишеневидная сыпь", далее пузырьки, которые сменяются эрозиями, гнойно-геморрагические корочки и конечные элементы (гиперемия или гипопигментация). При поражении слизистой оболочки ротовой полости, половых органов и прямой кишки пациенты из-за выраженного болевого синдрома оказываются не в состоянии принимать пищу, испытывают значительные затруднения с мочеиспусканием и дефекацией. Подобные симптомы обычно отмечаются в первую неделю заболевания. Поражение слизистой оболочки мочевыводящих путей приводит к появлению дизурических явлений и недержанию мочи. При поражении глаз наблюдаются блефароконъюнктивит, иридоциклит, которые могут привести к потере зрения. Редко развиваются бронхоолиты, колиты, проктиты. Период активного высыпания часто сопровождается фебрильной лихорадкой. После прекращения высыпаний и перехода сыпи в фазу эрозий сохраняется субфебрильная лихорадка. Повторное стойкое повышение температуры тела чаще указывает на массивное вторичное бактериальное инфицирование и рассматривается как показание для назначения антибактериальных препаратов [5].

Диагностика

При сборе анамнеза больному необходимо задать следующие вопросы: Были ли в анамнезе аллергические реакции? Какие факторы способствовали развитию аллергических реакций? Каким образом они проявлялись? Что предшествовало развитию

аллергической реакции на этот раз? Какие лекарственные препараты больной применял накануне? Предшествовали ли высыпаниям симптомы респираторной инфекции (лихорадка, общая слабость, головная боль, боль в горле, кашель, артралгии)? Какие лекарственные средства больной принимал самостоятельно?

При первичном осмотре обращают внимание на степень изменения сознания, наличие высыпаний на кожных покровах и видимых слизистых оболочках, отмечают их характер, оценивают процент поражения кожи, наличие симптомов поражения других систем (желудочно-кишечный тракт, мочеполовой тракт).

Объективное обследование включает измерение температуры тела, частоты дыхания и сердечных сокращений, артериального давления, пальпаторное исследование брюшной полости. Диагноз устанавливают на основании характерного поражения кожи в комбинации с поражением слизистых оболочек не менее чем в двух зонах (ротовая полость, полость носа, глаза, половые органы, анальное отверстие).

Лабораторные исследования

В острый период необходимо ежедневно оценивать развернутый общий анализ крови. Для ССД характерны лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ. Несмотря на имеющиеся в литературе сведения, ни у одного из наших пациентов не наблюдался повышенный уровень эозинофилов в крови. Посевы с кожи и слизистых оболочек, бактериологическое исследование мокроты и мочи следует проводить многократно с целью контроля за степенью обсеменения микробной флорой. Биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин, бикарбонаты, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок), коагуло-

грамма, исследование кислотно-основного состояния являются обязательными методами оценки функционального состояния органов и систем пациента, причем уровень глюкозы, бикарбонатов и мочевины в крови имеет диагностически важное значение для прогноза заболевания. К обязательным методам обследования относят УЗИ-диагностику внутренних органов, электрокардиографию. Рентгенографию органов грудной клетки проводят по показаниям.

Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь между ССД, полиформной экссудативной эритемой и синдромом Лайела. Для полиморфной экссудативной эритемы нехарактерно поражение слизистых оболочек и менее выражен синдром интоксикации, для синдрома Лайела характерны больший объем поражения кожных покровов (более 30%), меньшая степень вовлечения слизистых оболочек, положительный симптом Никольского и значительный интоксикационный синдром. Следует помнить, что некоторые первичные поражения кожи могут встречаться при системных васкулитах (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит и др.), химических ожогах, стрептококковом шок-синдроме, буллезных дерматитах (ожоги борщевиком).

Принципы терапии

Оптимальным местом лечения пациентов с ССД является отделение интенсивной терапии или специализированное ожоговое отделение. Госпитализации подлежат все пациенты даже при наличии минимальных проявлений ССД, потому что определить предикторы перехода в ТЭН невозможно. Принципы лечения ССД следующие: в первую очередь необходимо отменить все лекарственные средства, которые пациент получал в течение 3–4 недель перед заболеванием и минимизировать медикамен-

тозную терапію больного [10]; восстановление жидкостного баланса. Это обязательный и важный терапевтический шаг, потому что эпидермальные потери через раневую поверхность ведут к быстрому развитию дегидратации. Основным инфузионным раствором может быть физиологический раствор или полиионные растворы (например, ионостерил). Расчет объема вводимой жидкости проводят по методу Holiday-Segar (таблица); максимальное сохранение эпителиального покрова образовавшихся булл как залог биологической защиты раны. К сожалению, аналогов природного эпителиального слоя в нашей клинике нет, что обуславливает щадящий подход к лечению ран данного типа, способствующий уменьшению количества осложнений. Стерильность ухода за раневыми поверхностями препятствуют вторичному инфицированию. Однако следует избегать использования антибиотиков широкого спектра действия, так как они могут ускорить этот процесс. По мере эпителизации раны можно применять кремы и мази (топические кортикостероиды: локоид, адвантан, при вторичном инфицировании – комбинированные препараты (пимафукорт)). В период остаточной десквамации эпидермиса рекомендуется использовать индифферентные увлажняющие средства (локобез-рипеа, топикрем). Одежда больного должна быть свободной и изготовленной из хлопчатобумажной ткани; обработка полости рта после каждого приема пищи (дезинфицирующими и физиологическим раствором); обработка слизистых оболочек мочеполовой системы 3–4 раза в день и после каждого мочеиспускания (дезинфицирующими растворами). Кроме того, широкая раневая поверхность способствует потерям тепла, что требует поддержания повышенной температуры окружающей среды (около 30°C) и дополни-

тельного использования наружного согревания, например, лампы инфра-красного излучения.

Определение физиологических потребностей в жидкости по методу Holiday–Segar

Масса тела, кг	Суточная потребность
1–10	100, мл/кг
10–20	1000 мл + 50 мл/кг на каждый килограмм сверх 10 кг
Свыше 20 кг	1500 мл + 20 мл/кг на каждый килограмм сверх 20 кг

Уход за глазами. Обязательна консультация офтальмолога. Необходимо частое применение увлажняющих глазных капель. Следует избегать капель, содержащих сульфонамиды, так как они сами по себе могут спровоцировать ТЭН.

Важным этапом в лечении ССД является нутритивная поддержка. Эпидермальные потери приводят не только к дегидратации, но и к значимой потере белка, что осложняет восстановительный период и эпителизацию ран. В острый период применяют гипоаллергенные смеси в зависимости от возраста, поскольку при проведении парентерального питания усиливаются аллергические реакции.

Медикаментозная терапия. Преднизолон вводят внутривенно в два приема из расчета 1–2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 3–7 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата и снижением дозы до полной отмены в течение недели [12].

Применение кортикостероидов у больных с ССД является дискуссионным. По данным многоцентровых исследований, использование кортикостероидов показало отсутствие положительного эффекта и повышение

уровня смертності в зв'язі з розвитком септичних ускладнень [11].

Все наші пацієнти отримували внутрішньо антигістамінні препарати (супрастин, тавегіл) з наступним переходом на метаболіти антигістамінів 2-го покоління (эриус, телфаст). Показаннями для переходу на прийом препаратів per os були покращення загального стану хворого і можливість ентерального прийому їжі і препаратів. В світовій практиці для лікування ССД також використовують імуносупресанти (циклоспорин в дозі 2,5–5,0 мг/кг маси тіла), як препарати, інгібують ключові фактори імунної відповіді, і імуноглобулін внутрішньо. В практиці застосування імуноглобуліну внутрішньо в дозі 1 г/кг маси тіла в сутки впродовж 4 днів поспіль вдвоє зменшило смертність і скоротило період захворювання. Симптоматичну терапію, особливо анальгетичні препарати, слід призначати суворо за показаннями [10].

Типичні помилки терапії:

- повторне помилкове введення препарату, спровокувало розвиток ССД;
- використання високих доз глюкокортикостероїдів на початку захворювання і тривала глюкокортикостероїдна терапія після стабілізації стану хворого;
- профілактичне призначення антибактеріальних препаратів при легкій формі захворювання і відсутності інфекційних ускладнень;
- призначення антибіотиків пеніцилінового ряду або сульфаниламідів в разі, якщо необхідно антибіотикотерапія;
- призначення патогенетично необґрунтованих лікарських засобів (кальцію хлориду, полівітамінів, біопрепаратів) які можуть викликати негативні лікарські реакції.

Смертність і ускладнення. Для оцінки можливого ризику смертності при ССД і ТЭН в клінічній практиці використовують шкалу SCORTEN, що представляє собою перелік ознак, кожна з яких оцінюється в 1 балом:

- вік більше 40 років або менше 1 року;
- наявність злоякісних новоутворень;
- стійка тахікардія;
- гіпотонія;
- первинний відсоток епідермального відшарування >10%;
- рівень мочевины >10 ммоль/л;
- рівень глюкози в крові >14 ммоль/л;
- рівень бікарбонатів <20 ммоль/л.

В залежності від сумми баллів, передбачуваний ризик смертності становить:

- SCORTEN 0-1 \geq 3,2%;
- SCORTEN 2 \geq 12,1%;
- SCORTEN 3 \geq 35,3%;
- SCORTEN 4 \geq 58,3%;
- SCORTEN 5 і більше \geq 90,0%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Клінічні рекомендації. Стандарти ведення хворих (2005)*. М.: ГЭОТАР Медицина, 928 с.
2. *Дранник Г.Н. (2003) Клінічна імунологія і алергологія*. М.: Мед. інформ. агентство, 604 с.
3. *Верткін А.Л. (2005) Швидка медична допомога. Руководство для фельдшерів: учеб. пособие*. М.: ГЭОТАР Медицина, 400 с.
4. *Імунопатологія і алергологія. Алгоритми діагностики і лікування / під ред. Р. М. Хаїтова (2003)*. М.: ГЭОТАР Медицина, 112 с.
5. *French L.E. (2006) Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding*. *Allergol Int.*; 55 (1):9-16.
6. *Hallgren J., Tengvall-Linder M., Persson M. (2003) Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin: A review of adverse cutaneous events reported in Sweden as associated with this drug*. *J. Amer. Acad. Derm.*; 49: 5.
7. *Fernando S.L., Broadfoot A.J. (2010) Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening*. *CMAJ.*; 182(5):476-480.
8. *Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., et al. (2000) SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis*. *J. Invest Dermatol.*; 115(2): 149-153.
9. *Shear N., Esmail N., Ing S., Kerba M., et al. (2000) Dermatology: Review Notes and Lecture Series*. MCCQE; 21.

10. Garcia-Doval I., LeCleach L., Bocquet H., et al. (2000) Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.*;136(3):323-7.
11. Schneck J., Fagot J.P., Sekula P., et al. (2008) 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 Am Acad Dermatol.*;58(1):33-40.
12. Bachot N., Revuz J., Roujeau J.C. (2003) Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.*;139(1):33-6.
13. French L.E., Trent J.T., Kerdel F.A. (2006) Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol.*;6(4):543-9.
14. Prins C., Kerdel F.A., Padilla R.S., et al. (2003) Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.*;139(1):26-32.

Катілов О.В.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Розглянуто питання діагностики та інтенсивної терапії синдрому Стивенса-Джонсона. Проаналізовано чинники, які призводять до виникнення синдрому Стивенса-Джонсона у дітей, і типові помилки в лікуванні.

Ключові слова: синдром Стивенса-Джонсона, діти, лікування.

Katilov A.V.

PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND INTENSIVE THERAPY OF A STEVENS-JOHNSON'S SYNDROME AT CHILDREN

M.I.Pyrogov Vinnitsa National Medical University

In article questions of diagnostics and intensive therapy of a Stevens-Johnson's syndrome are considered. The analysis of the reasons promoting development of a Stevens-Johnson's syndrome in children and typical errors in treatment is made.

Key words: Stevens-Johnson's syndrome, children, treatment.