

В.Ф. Жерносек¹, Т.П. Дюбкова²¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск² ГУО «Белорусский государственный университет», Минск, Республика Беларусь

Синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть I. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение

Контактная информация:

Жерносек Владимир Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Адрес: 220116, Республика Беларусь, Минск-116, а/я 136, тел.: +375 (17) 265-59-88 (раб.), e-mail: zhernosek@cosmostv.by, zhernosek_v_f@mail.ru

Статья поступила: 10.06.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

30

В I части литературного обзора представлены современная терминология и классификация синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), которые в настоящее время считаются разными вариантами течения единого патологического процесса, индуцированного у детей инфекцией, лекарственными средствами, злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Подробно изложены новейшие данные о патогенезе, описаны клинические проявления обоих вариантов и их переходных форм. Особое внимание уделено организации ухода за пациентами с ССД и ТЭН. Подробно освещены различные аспекты системной терапии.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, системное лечение, дети.

Определение, классификация

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, известный в литературе как синдром Лайелла, — тяжелые заболевания, потенциально опасные для жизни пациентов любого возраста. По данным зарубежной печати, летальность при ССД составляет 5%, среди больных ТЭН она возрастает до 30–35%, а в некоторых случаях может достигать 50% [1, 2].

В течение долгого времени синдром Стивенса–Джонсона расценивался как крайне тяжелый вариант многоформной эритемы, известной уже более 140 лет — первые сообщения в научной литературе были представлены F. Hebra в 1866 г. Синдром Стивенса–Джонсона описан спустя более полувека. Проявления токсического эпидермального некролиза впервые изложены в работе A. Lyell в 1956 г., в связи с чем ТЭН получил название

V.F. Zhernosek¹, T.P. Dyubkova²¹ State Educational Institute Belorussian Medical Post-Graduate Academy, Minsk² SEI Belorussian State University, Minsk

Stevens-Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children. Part I. Determination, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment

Part I of the literature review provides modern terminology and classification of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which is now considered different ways of treating the single pathological process induced in children by infections, drugs, malignant and autoimmune diseases. It illustrates in detail the latest data on pathogenesis, describes clinical manifestations of both scenarios and their transition forms. Special emphasis is made on the organisation of care for patients with SJS and TEN. It details various aspects of systemic therapy.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, systemic treatment, children.

синдрома Лайелла. Длительное время считали, что ТЭН — тяжелейшее проявление лекарственной аллергии.

В настоящее время синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией, реже — лекарственными средствами, злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Возможно сочетание нескольких этиологических факторов. Оба варианта потенциально опасны для жизни пациента. По современной номенклатуре терминов, вышеназванные синдромы объединяются в общую нозологию, известную в литературе под названием синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз (ССД–ТЭН) [3, 4].

Клинически ССД–ТЭН характеризуется буллезным поражением кожи и слизистых оболочек с отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий в результате слияния и вскрытия пузырей. Буллезные высыпания на коже обычно сочетаются с эритематозными и геморрагическими пятнами. Преимущественная локализация кожного процесса — на туловище и лице. Часто поражения кожи приобретают сливной характер, сопровождаются распространенным отслоением эпидермиса и положительным симптомом Никольского. Вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек с образованием одной или нескольких эрозий — обязательный признак синдрома Стивенса–Джонсона — токсического эпидермального некролиза. Утрата барьерной функции кожи и слизистых оболочек из-за обширности поражения влечет за собой развитие инфекционных осложнений, которые усугубляют прогноз.

Основополагающий критерий **современной классификации ССД–ТЭН** — размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах). Соответственно, выделяют три формы (клинические варианты) процесса [4, 5]:

1. Синдром Стивенса–Джонсона («малая форма ТЭН») — отслоение эпидермиса не более 10% поверхности тела.
2. Промежуточная, или переходная форма ССД–ТЭН (в англоязычной литературе «overlapping» SJS–TEN) — отслоение эпидермиса от 10 до 30% поверхности тела.
3. ТЭН — отслоение эпидермиса более 30% поверхности тела.

ССД–ТЭН относится к редким заболеваниям. Он встречается в любом возрасте, преимущественно у людей 20–40 лет. Относительно редко патология наблюдается у детей первых 3 лет жизни. Общая частота ССД–ТЭН колеблется от 0,4–1,2 до 6 случаев на 1 млн жителей в год [1]. Данные по соотношению мужчин и женщин среди заболевших противоречивы. Большинство исследователей отмечает преобладание патологии у лиц мужского пола. Заболевание характеризуется сезонностью. Подъем заболеваемости ССД–ТЭН регистрируется обычно зимой и ранней весной, что подтверждает этиологическую роль инфекционного фактора в развитии данной патологии.

Этиология, патогенез

Выделяют 4 группы причин развития ССД–ТЭН: инфекции; лекарственные средства; злокачественные заболевания; неустановленные (идиопатический ССД–ТЭН). У детей ССД–ТЭН чаще провоцируется инфекциями, у взрослых

и лиц пожилого возраста основной причиной являются лекарства и злокачественные новообразования.

Среди инфекционных возбудителей лидируют вирусы: вирус простого герпеса I и II типов, аденовирус, вирус Коксаки В5, ЕСНО-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус.

Из бактерий наибольшее значение имеют *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния. В роли индуктора ССД–ТЭН могут выступать микрогрибы (возбудители кокцидиоидомикоза, дерматофитоза, гистоплазмоза), возможно также участие простейших (возбудителей трихомониаза и малярии). Более чем в половине случаев ССД у детей развивается на фоне инфекций верхних дыхательных путей.

В развитии индуцированного лекарственными средствами ССД–ТЭН основное значение имеют антибактериальные средства, прежде всего антибиотики (фторхинолоны, пенициллины, макролиды, хлорамфеникол) и сульфаниламиды (ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), аллопуринол. Редко причиной могут быть топические и системные глюкокортикостероиды.

ССД–ТЭН может быть причиной связан с аутоиммунными и злокачественными заболеваниями. Среди последних ведущую роль играют карциномы и лимфомы.

Возможно сочетание нескольких этиологических факторов (инфекция, лекарственные средства, злокачественные заболевания).

Следует заметить, что у многих пациентов не удается выявить конкретный причинный фактор ССД–ТЭН. По данным мировой литературы, от 25 до 50% случаев ССД–ТЭН относятся к идиопатическим.

Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит сигнал-индуцированный апоптоз кератиноцитов [6–8]. Следствием его является отслоение эпидермиса от дермы, что сопровождается характерной клинической симптоматикой. Сигнал к апоптозу реализуется при взаимодействии его индукторов с мембранной молекулой — антигеном ARO-1/Fas (CD95), относящейся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) α . Лекарственные средства и их метаболиты, инфекционные агенты и другие причинные факторы стимулируют продукцию кератиноцитами лиганда апоптоза, известного как CD95 (FasL)-лиганд. ARO-1/Fas (CD95) экспрессируется на клетках многих типов, в том числе кератиноцитах, а FasL-лиганд — в основном на активированных Т лимфоцитах. Fas-антиген (CD95) выполняет функцию рецептора для сигналов апоптоза. Установлено, что при ТЭН в эпидермисе повышена экспрессия TNF α . Активация Fas обуславливает его взаимодействие с Fas-ассоциированным белком, содержащим домен, индуцирующий смерть клетки. Процесс апоптоза может быть блокирован белками-ингибиторами, что предотвращает дальнейшую экфолиацию эпидермиса, обуславливает снижение числа бактериальных осложнений и увеличивает выживаемость больных. Это обосновывает целесообразность внедрения в протоколы лечения ССД–ТЭН фармакологических препаратов, содержащих блокирующие анти-

тела (внутривенные иммуноглобулины, анти-Fas, анти-TNF и др.).

Предполагают участие в развитии ССД иммунокомплексных реакций гиперчувствительности III типа, хотя отложение иммунных комплексов в коже является неспецифичным и непостоянным. Считают, что в развитии ССД–ТЭН могут играть роль иммуноопосредованные цитотоксические реакции, направленные на разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген. Состояние напоминает гиперчувствительность с отсроченной реакцией в ответ на первичную экспозицию антигена и более тяжелой реакцией при повторной его экспозиции.

Гистологическая картина ССД–ТЭН характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией в области перехода эпидермиса в дерму и вокруг сосудов дермы, ее отеком, некрозом эпидермальных кератиноцитов, формированием субэпидермальных булл. В составе клеточного инфильтрата при ССД–ТЭН обнаруживаются также макрофаги и дендроциты, обладающие выраженной TNF α — иммунореактивностью. В тяжелых случаях при патоморфологическом исследовании выявляется фибриноидный некроз в желудке, селезенке, трахее и бронхах.

Клиническая картина, осложнения

Несмотря на то, что синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз рассматриваются в настоящее время как варианты единого патологического процесса, различающиеся размерами площади отслоения эпидермиса, в современной медицинской литературе описаны некоторые клинические особенности ССД и ТЭН. Мы сочли целесообразным представить их в обобщенном виде ниже.

Синдром Стивенса–Джонсона. В анамнезе могут выявляться предшествующие эпизоды многоформной эритемы или ССД. В типичных случаях манифестации ССД предшествует картина острого респираторного заболевания верхних дыхательных путей (гриппоподобный продромальный период) длительностью от 1 сут до 2 нед. В течение этого периода возможны 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. У подавляющего большинства пациентов манифестация клинических проявлений сопровождается фебрильной лихорадкой. Длительная лихорадка и ее нарастание или ухудшение локальных изменений дают основание предполагать наложение вторичной инфекции. Поражение слизистой оболочки полости рта в виде пузырей и эрозий может быть настолько тяжелым, что пациенты не могут пить и есть. Больные с вовлечением слизистой оболочки урогенитального тракта предъявляют жалобы на дизурию или неспособность помочиться. Типичными симптомами являются кашель с отхождением густой гнойной мокроты, головная боль, недомогание, артралгии. Если причинный фактор не элиминирован или пациент подвергался его повторному воздействию, возможен рецидив патологического процесса. Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Преимущественно поражаются ладони, подошвы, тыльные поверхности кистей, разгибательные поверхности конечностей. Высыпания могут ограничиваться одной или несколькими областями тела. Часто сыпь генерализованная, располагается на лице, туло-

вище. Вначале на коже появляются пятна, затем они превращаются в папулы, везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливную эритему. Типичное поражение кожи при ССД напоминает по внешнему виду мишень, имеющую две зоны цвета — центральную и периферическую. Центральная зона представлена пузырьками, геморрагиями или некрозом, иногда в центре располагается пузырь, заполненный серозным или геморрагическим содержимым. Периферическая зона представлена пятнистой эритемой. Мишеневидные поражения кожи — важный признак ССД. Высыпания превращаются в крупные пузыри — буллы, располагающиеся субэпидермально. Вскрываясь, они оставляют дерму обнаженной. Такая кожа предрасположена к инфицированию в связи с утратой эпителиального барьера. Пузыри характеризуются групповым расположением. Они могут быть различной величины; чаще — с напряженной покрывкой, реже — с вялой (как правило, у больших пузырей). Площадь отслоения эпидермиса не превышает 10% поверхности тела. По тяжести и обширности на первый план выступает эрозивное поражение слизистых оболочек, чаще всего естественных выходных отверстий: глаз, полости рта, мочеполовой системы, ануса. При отсутствии патогенетически обоснованной терапии высыпания могут продолжаться в течение 2–4 нед. Поражение слизистой оболочки полости рта — характерный признак ССД. На губах, слизистой оболочке щек, небе 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. Выражена саливация. Полость рта и язык представляют собой кровоточащую раневую поверхность, покрытую желтовато-серым налетом, состоящим из некротизированного эпителия. Язык отечный, густо обложен. Губы опухшие, покрыты засохшими кровянистыми корочками и отторгающимися некротическими массами. Рот открывается с трудом. Из-за поражения слизистой оболочки полости рта пациенты не в состоянии принимать пищу, разговаривать. При эрозивном поражении пищевода в последующем могут формироваться стенозы. Эрозивно-язвенные поражения конъюнктивы и/или роговицы, радужной оболочки глаз (блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивит, иридоциклит) также типичны для ССД. Они имеют место у подавляющего большинства пациентов и могут быть причиной потери зрения. В половине случаев поражаются и слизистые оболочки мочеполовой системы в виде эрозивного вульвовагинита или баланопостита. После заживления эрозивных поверхностей у мальчиков возможны стриктуры уретры. У девочек нередко наблюдаются кровотечения из мочевого пузыря. Течение ССД сопровождается также неспецифической симптоматикой: лихорадкой, тахикардией, гипотензией. В тяжелых случаях возможны нарушение сознания, приступы судорог, кома. Следует признать, что лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ССД, до сих пор не существует. В периферической крови нередко выявляется лейкоцитоз. Высокий лейкоцитоз служит вероятным признаком вторичного инфицирования. Биопсия кожи подтверждает диагноз, но не является неотложной диагностической процедурой. Результаты гистологического исследования биоптата свидетельствуют о субэпидермальном расположении пузырей, что характерно

для ССД. Кроме того, выявляются некроз клеток эпидермиса и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Летальность при ССД составляет 5% [2]. Основная причина смерти пациентов — сепсис.

Токсический эпидермальный некролиз. Прогномальный период в виде недомогания, лихорадки, артралгий, миалгий обычно короче и составляет в среднем 2–3 дня, может укорачиваться до 1 дня или удлиняться до 3 нед. Возможны головная боль, кашель, ринит, снижение аппетита, тошнота или рвота в сочетании с диареей или без нее, конъюнктивит, кожный зуд. Повреждения кожи и слизистых оболочек возникают внезапно, сопровождаются высокой лихорадкой. Зуд не характерен. Основная жалоба, которую предъявляют пациенты в период разгара болезни, — генерализованная боль, ассоциированная с высыпаниями. ТЭН в острой фазе (8–12 дней) включает персистирующую лихорадку, обширный эпидермальный некролиз и эксфолиацию кожи, поражение слизистых оболочек. Заболевание начинается с интенсивной кожной эритемы, быстро прогрессирующей в течение 1–2 дней до обширного эпидермального некролиза. Поражения кожи могут быть представлены болезненными, жгучими эритематозными или кореподобными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу, быстро сливаясь друг с другом, занимая большие площади. В течение нескольких часов после возникновения эритемы происходит отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму. Образуются обширные очень болезненные эрозивные поверхности, через которые пропотевает большое количество жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в 1-ю нед заболевания потери воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сут. Некроз эпидермиса с последующим отслоением его от дермы — патогномоничный признак ТЭН. Площадь отслоения эпидермиса составляет более 30% поверхности тела. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к появлению дряблых пузырей. При малейшем надавливании на пузырь его размеры увеличиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии. Пораженная кожа по внешнему виду напоминает термический ожог II степени. Для ТЭН характерен положительный симптом (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. Эпидермис отслаивается при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных как между пузырями или эрозиями, так и вдали от очагов поражения. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки. Особенно страдают дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система. Эрозивное поражение слизистых оболочек часто предшествует эпидермальному некролизу. За 1–3 дня до манифестации кожных повреждений поражается конъюнктива глаз. Возникают изъязвления слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, в связи с чем пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду. На фоне болезненных эритематозных пятен

на губах, внутренней поверхности щек, небе в течение нескольких часов образуются крупные дряблые пузыри с тонкой стенкой и морщинистой поверхностью, местами сливающиеся между собой. Покрывка 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 геморрагическими корочками, на месте вскрывшихся пузырей — болезненные кровоточащие эрозии с серовато-белыми полосками некротизированного эпителия. Могут наблюдаться также эрозии слизистых оболочек влагалища, уретры, ануса. 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. Геморрагический конъюнктивит может быть одним из самых ранних признаков болезни. Тубулярный некроз приводит к развитию острой почечной недостаточности. Частым осложнением ТЭН является пневмония. Иногда наблюдается выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение ногтевых пластинок на кистях и стопах. Тяжесть состояния пациентов определяется выраженным болевым синдромом, тяжелой интоксикацией, нарушением функции всех органов и систем. Отмечается резкая болезненность не только пораженной, но и здоровой на вид кожи. В связи с обширностью поражения кожного покрова и утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек неизбежны инфекционные осложнения. В первые сутки основным возбудителем является золотистый стафилококк, в более поздние сроки присоединяется грамотрицательная флора. Сепсис является одной из наиболее частых причин летальных исходов. Больные имеют высокий риск обезвоживания, водно-электролитных нарушений, ДВС-синдрома. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки пищеварительного тракта сопровождается синдромом мальабсорбции. Клиническую картину ТЭН дополняют неспецифические симптомы: гиперпирексия, вторичная артериальная гипотензия вследствие гиповолемии, выраженная тахикардия. При благоприятном течении происходит регенерация эпидермиса, и кожный покров восстанавливается. Для репаративных процессов обычно требуется срок до 3 нед. Некролиз редко рецидивирует на участках, где происходит эпителизация. Для восстановления целостности слизистых оболочек требуется больший период времени. Лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ТЭН, до сих пор не существует. Летальность достигает 30–35% [2]. Наиболее частые причины смерти — сепсис, гиповолемия.

Промежуточные формы ССД–ТЭН («overlapping» SJS–TEN). Основным критерий промежуточных форм ССД–ТЭН — отслоение эпидермиса площадью от 10 до 30% поверхности тела. Клинические проявления соответствуют картине вышеописанных синдромов. Летальность колеблется в пределах 10–15%.

Осложнения ССД–ТЭН. Многочисленные осложнения ССД–ТЭН можно объединить в несколько групп по принципу поражения отдельных органов или систем [4]:

1. Кожные осложнения: бактериальная раневая инфекция, изменение пигментации кожи (гипо- или гиперпигментация), потеря или дистрофия ногтей, гипогидроз, формирование рубцов, алопеция.
2. Осложнения со стороны глаз: конъюнктивиты, кератиты, эктропион или энтропион, передний увеит, эрозия роговицы, синдром сухого глаза, анкилосимблефарон, фотофобия.
3. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: хроническая ксеростомия, хронические эрозии полости рта, стриктуры пищевода, перианальные абсцессы.
4. Осложнения со стороны мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, кровотечения из мочевого пузыря, баланопостит, стриктуры уретры у мальчиков, вульвовагинит, стеноз влагалища, хронические эрозии половых органов.
5. Легочные осложнения: пневмония.
6. Гематологические осложнения: лейкопения, нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитопения, нейтропения.
7. Сепсис.
8. Разнообразные осложнения: гиповолемия, массивное кишечное кровотечение, эмболия легочной артерии.

Лечение

При установленной причине развития ССД–ТЭН необходимо прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора. «Виновный» лекарственный препарат требует немедленной отмены.

Общие подходы к терапии при ССД–ТЭН сходны с таковыми при термических ожогах. Однако, термический ожог продолжается короткий период времени (несколько секунд), а ССД–ТЭН прогрессирует в течение нескольких дней после госпитализации. Правда, некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при ССД–ТЭН, хотя площадь поражения кожи в обоих случаях может быть значительной. Основные принципы ухода и лечения больных с ССД–ТЭН: 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; организация раннего энтерального питания через назогастральный катетер с последующим переходом на самостоятельный прием пищи; профилактика стрессовой язвы желудочно-кишечного тракта; специфическая терапия (системные глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины); антикоагулянтная терапия (профилактика ДВС-синдрома и тромбозов); коррекция водно-электролитных нарушений; медикаментозный контроль боли и тревоги.

Все виды терапевтических воздействий, в которых нуждается пациент с ССД–ТЭН, могут быть сгруппированы следующим образом: общий уход, системное лечение, местное лечение.

Общий уход за больными. Пациенты с ССД–ТЭН подлежат обязательной госпитализации в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии (оптимально — в палаты для ожоговых больных). Важное значение имеет правильно организованный уход за больными. Тактика их

ведения такая же, как при 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 подогревать до 35–38°C [2]. Учитывая обширность поражения кожного покрова и высокий риск бактериальных осложнений, предпочтительным является открытый способ лечения с использованием аэротерапевтических установок, флюидизирующих кроватей «Клинтрон», палат с ламинарным потоком стерильного подогретого воздуха. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов требует своевременной интубации и аппаратной вентиляции легких.

Питание. При обширном поражении 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 в сут. Для предупреждения отрицательного азотистого баланса потребление белка должно составлять не менее 1,5 г/кг в сут [5].

Системное лечение. Глюкокортикостероиды. Полярность точек зрения специалистов разного профиля относительно использования глюкокортикостероидов (ГКС) при ССД–ТЭН очевидна. В одном из зарубежных руководств по аллергическим болезням [9] приводится анализ мнений терапевтов, дерматологов и педиатров о целесообразности и эффективности применения системных ГКС при синдроме Стивенса–Джонсона, которые изложены в соответствующих учебниках. Подчеркивая дискуссионность вопроса и отсутствие убедительных данных в поддержку использования ГКС 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 негативно относятся к кортикостероидной 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 ГКС при ССД и ТЭН. Специалисты в области педиатрии не отрицают возможность использования стероидных гормонов, особенно при тяжелом течении ССД, осторожно делая вывод о том, что при раннем назначении короткого курса ГКС возможно даже прекращение прогрессирования процесса. Ссылаясь на собственный опыт, автор руководства настоятельно рекомендует раннее назначение при ССД системных ГКС в адекватной дозе и считает неэтичным проведение контролируемого исследования

по исключению стероидных гормонов из схем лечения данного заболевания. По мнению Паттерсона и соавт. [9], терапия ГКС также обязательна при синдроме Лайелла. При своевременном назначении их в адекватных дозах наблюдается быстрая положительная динамика кожных и системных проявлений. Однако, известный российский детский аллерголог И.И. Балаболкин [10] утверждает, что при распространенном ТЭН высокие дозы системных ГКС замедляют эпителизацию, способствуют деструктивным изменениям слизистых оболочек и увеличивают процент септических осложнений. Согласно опубликованным им данным, системные ГКС вводятся при ТЭН только парентерально, доза их подбирается индивидуально (от 4 до 32 мг дексаметазона в сут) и к 12–14-м сут (пик септических осложнений) должна быть снижена до минимально необходимой. В одной из последних работ Parrillo и соавт. [11] также сообщают о том, что лечение системными ГКС пациентов с ССД–ТЭН ассоциируется с высоким риском осложнений и смертельного исхода. Авторы однозначно утверждают, что глюкокортикостероиды при ССД–ТЭН противопоказаны. По их мнению, приоритет в лечении сохраняется за циклофосфамидом, плазмаферезом, гемодиализом и внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Имеются сообщения о том, что системные ГКС замедляют процесс выздоровления пациентов с ССД–ТЭН, увеличивая риск инфекционных осложнений, маскируя ранние признаки сепсиса и тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, и тем самым повышают смертность [2, 12]. По результатам одного неконтролируемого проспективного исследования, смертность в группе больных ССД–ТЭН, получавших ГКС, была в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, которым не назначали стероидные гормоны [13]. Более того, в литературе описаны случаи развития ТЭН у пациентов, длительно лечившихся ГКС по поводу других заболеваний [14].

Однако, имеются сообщения и об успешном использовании системных ГКС при ССД–ТЭН. Сторонники кортикостероидной 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 [15]. Представляет интерес ретроспективный анализ сообщений о результатах лечения ССД–ТЭН у детей и взрослых в Японии, опубликованных в медицинских журналах за период с 2000 по 2006 гг. [16]. Анализируются 52 случая ССД и 65 случаев ТЭН. Пациенты получали системные ГКС или комбинированную терапию (системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах и/или плазмаферез). Комбинированное лечение назначали при неэффективности монотерапии системными ГКС и быстром прогрессировании симптомов. При этом 80,8% пациентов с ССД и 60,0% с ТЭН лечились только системными ГКС, из них 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 ГКС. Из общего числа пациентов, лечившихся кортикостероидами (81 человек), только один больной (76 лет, ССД, пульс-терапия) умер. По мнению исследователей, сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) могут с успехом применяться для

лечения ССД у детей и взрослых. При отсутствии позитивного ответа на монотерапию стероидами рекомендуется комбинация сверхвысоких доз системных ГКС с ВВИГ. Комбинированная терапия (ГКС в сверхвысоких дозах + ВВИГ + 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, даже несмотря на интенсивные лечебные мероприятия.

Вопросы о дозах и длительности лечения системными глюкокортикостероидами также являются дискуссионными. Многие авторы подчеркивают, что при ССД и ТЭН предпочтительны сверхвысокие (ударные) дозы системных ГКС, вводимые за короткий промежуток времени (пульс-терапия) [17, 18]. Они могут быть эффективны только при раннем применении — в начале болезни [9]. Согласно классической схеме, пульс-терапию проводят метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг в сут (но не более 1000 мг/сут) внутривенно в течение 3 последовательных дней. В протоколах лечения ССД–ТЭН у детей Metry и соавт. [19] приводят дозу метилпреднизолона 16 мг/кг в сут, вводимую в течение 3 дней до назначения ВВИГ и в течение 3 дней параллельно с ними. Yamane и соавт. [16] рекомендуют ограничить длительность пульс-терапии 3 днями. Spies и соавт. [18] также сообщают о применении системных ГКС при ССД–ТЭН в сверхвысоких дозах в течение 2±1 дней. Противопоказания для кратковременного лечения ударными дозами метилпреднизолона по жизненным показаниям отсутствуют. Пульс-терапию ГКС прерывают немедленно, без постепенной отмены. Отсутствие эффекта пульс-терапии глюкокортикостероидами диктует необходимость введения 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 в сут в течение 3 дней [20].

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. С нашей точки зрения, последнее слово в этом споре остается за Yamane et al. [16]. В своем аналитическом обзоре авторы утверждают, что благодаря кортикостероидной терапии ССД–ТЭН в Японии за 17 лет удалось достигнуть значительного снижения числа летальных исходов у взрослых и детей. Так, за период с 1981 по 1997 гг. показатели смертности при ССД снизились с 6,3 до 1,9%, при ТЭН — с 21,6 до 6,2% [21]. Результаты данного исследования не позволяют на сегодняшний день категорично заявить об исключении системных ГКС из протоколов лечения всех больных ССД–ТЭН. Безусловно, необходим дифференцированный подход к терапии кортикостероидами, их дозе и длительности лечения в каждом конкретном случае. Следует учитывать не только тяжесть и распространенность поражения кожи и слизистых оболочек, но и наличие сопутствующих заболеваний, осложнений, а также принимать во внимание этиологический фактор ССД–ТЭН. Имеются сообщения о том, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах герпес-ассоциированного ССД–ТЭН может

приводить к активации инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и рецидиву ССД–ТЭН и многоформной эритемы [2, 22].

Системное лечение. Внутривенные иммуноглобулины. Внутривенные иммуноглобулины представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, изготовленные из плазмы большого числа здоровых доноров (от 3000 до 10000 человек). 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 [23]. Клинический эффект ВВИГ в лечении ССД–ТЭН достигается благодаря наличию в них естественных анти-Fas-антител. Последние 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 бактериальных осложнений и увеличивает выживаемость больных.

В настоящее время за рубежом накоплен достаточно большой опыт успешного лечения ВВИГ пациентов с ССД–ТЭН [24, 25]. Интересные наблюдения по применению ВВИГ у детей приводят Metry и соавт. [19]. 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 5 детей получали в течение 1–4 сут до применения ВВИГ системные ГКС (1 ребенок продолжал получать гормоны в течение 3 дней параллельно с ВВИГ). ВВИГ вводили в средней суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 4 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 2 сут после введения ВВИГ. Исследователи подчеркивают разницу в сроках достижения положительного эффекта терапии. У 2 пациентов, не лечившихся стероидными гормонами, стабилизация процесса наблюдалась через 24–48 ч после введения ВВИГ. У детей, получавших системные ГКС, эффект был достигнут через 48–72 ч после введения ВВИГ. Аналогичная картина имела место при анализе литературных данных, причем на фоне глюкокортикостероидной терапии позитивный ответ на введение ВВИГ у детей с ССД был получен только на 4–7-е сут. В то же время у половины пациентов с ССД–ТЭН, не применявших стероиды, положительная динамика отмечалась уже в первые 24 ч после введения ВВИГ. Авторы делают вывод о том, что системные ГКС удлиняют сроки наступления положительного эффекта ВВИГ у детей с ССД–ТЭН. В группе больных, не получавших стероидные гормоны, более быстрый клинический ответ на введение ВВИГ наблюдался при ССД (в среднем — 24 ч), чем при ТЭН (в среднем — 48–72 ч). Следовательно, сроки развития положительной ответной реакции организма на лечение ВВИГ зависят от клинического варианта болезни (ССД, переходная форма ССД–ТЭН, ТЭН) и предшествующей и/или сопутствующей терапии системными ГКС.

Эффективность высоких доз ВВИГ у 48 детей и взрослых с ТЭН, лечившихся в ведущих дерматологических центрах Европы, подтверждают Prins и соавт. [24]. По данным про-

веденного ими ретроспективного анализа, у 90% пациентов в сроки от 1 до 6 дней (в среднем — 2,3 дня) после введения ВВИГ прекратились высыпания, и была достигнута стабилизация процесса. Об успешном лечении больных ТЭН внутривенными иммуноглобулинами сообщают также Stella и соавт. [25].

Существуют различные схемы лечения ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами. По мнению Metry и соавт. [19], наиболее эффективной и безопасной дозой для детей является 0,5–1,0 г/кг в сут в течение 3 последовательных дней (средняя суммарная доза — 3 г/кг). Такую же дозу для лечения ТЭН у детей и взрослых приводят в своей работе Prins и соавт. [24]. Ответная реакция организма (прекращение высыпаний, отсутствие прогрессирования эксфолиации эпидермиса) достигается в течение первых двух сут с момента введения ВВИГ у большинства пациентов.

Режим дозирования ВВИГ при ТЭН у взрослых пациентов, описанный в разных источниках, неодинаков. Одни исследователи рекомендуют ВВИГ в дозе 0,2–0,75 г/кг в сут в течение 4 последовательных дней [2, 26]. По другим данным, ВВИГ следует вводить взрослым при ССД–ТЭН в дозе 0,4 г/кг в сут в течение 5 дней (средняя суммарная доза — 2 г/кг) [5] или в дозе 0,4 г/кг в сут в течение 3 дней [16]. Mittmann et al. [27], проанализировав ряд литературных сообщений, посвященных ССД–ТЭН, отмечают, что доза ВВИГ у взрослых, вводимая в течение 1–5 дней, может колебаться от 0,2 до 2 г/кг в сут. Отсутствие унифицированных рекомендаций по лечению ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами ставит перед практическим врачом задачу самостоятельного подбора индивидуальной дозы для каждого пациента в зависимости от характера и тяжести процесса, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений, прежде всего со стороны почек (низкий уровень клубочковой фильтрации).

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 контролируемых исследований. По этическим соображениям дети с ТЭН не могут быть преднамеренно разделены на группы сравнения для оценки эффективности разных схем терапии и их влияния на показатели смертности. Правда, имеются сообщения об успешной монотерапии ВВИГ взрослых пациентов с ТЭН. Наиболее оптимистичные результаты лечения приведены в пилотном исследовании Viard и соавт. [26]. Все 10 больных ТЭН, получавших ВВИГ в дозе 0,2–0,75 г/кг в сут в течение 4 дней, остались живы. Лечение ВВИГ (ГКС и другие препараты специфической терапии не применяли) позволило быстро прервать патологический процесс. Ответная реакция организма была достигнута в первые двое сут от момента введения ВВИГ, срок заживления кожных повреждений составил в среднем 6,9 дней (от 4 до 12 дней). Схожие данные получили Trent и соавт. [28]. Авторы подчеркивают, что ВВИГ значительно снижают риск летального исхода по сравнению с прогнозируемым и рекомендуют их для лечения ТЭН. Однако в литературе имеются и другие сообщения. Так, Bachot и соавт. [29] провели проспективное несравнительное

исследование эффективности ВВИГ у 34 взрослых пациентов с ССД–ТЭН. ВВИГ вводили в дозе 1 г/кг в сут в течение 2 дней (больным с низким клиренсом креатинина — в течение 3–5 дней или в половинной дозе). Системные ГКС 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 больных ССД–ТЭН. Согласно результатам исследования, удельный вес выживших составил 68%, а средний срок заживления кожи — 18 дней. В базе данных интернета мы обнаружили протоколы лечения ТЭН у детей и взрослых, датированные маем 2006 г., однако в них даже не упомянуты ВВИГ [12]. Неоднозначная оценка эффективности ВВИГ при ССД–ТЭН подтверждает необходимость проведения дальнейших сравнительных контролируемых исследований. Однако уже сегодня, опираясь на опыт большинства зарубежных коллег, следует признать, что ВВИГ в высоких дозах могут с успехом применяться для лечения ССД–ТЭН у детей в качестве моно- или комбинированной терапии.

Серьезным ограничением для широкого использования ВВИГ в клинической практике является их стоимость. За рубежом производственная цена ВВИГ колеблется от 58 до 119 долларов за один грамм препарата [19]. Лечение ВВИГ одного пациента с массой тела 20 кг в дозе 1 г/кг в сут в течение 3 дней обходится в сумму от 3500 до 7000 долларов. Тем не менее эти затраты оправдывают себя по сравнению с моральными издержками и финансовыми расходами, связанными с длительной госпитализацией пациентов с ССД–ТЭН, лечением осложнений (сепсис, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение и др.) и высоким риском летального исхода.

Системное лечение. Блокирующие антитела (анти-Fas, анти-TNF). Определяющая роль в патогенезе ССД–ТЭН сигнал-индуцированного апоптоза кератиноцитов, пусковым механизмом которого является связывание FasL-лиганда с комплементарным ему рецептором Fas (CD95), обуславливает необходимость дальнейшего поиска белков-ингибиторов, блокирующих этот процесс. Перспективным направлением научных исследований является изучение клинической эффективности моноклональных антител к Fas-рецепторам (анти-Fas) и моноклональных антител против цитокинов (анти-TNF) при ССД–ТЭН. Этот вопрос активно обсуждается в настоящее время в зарубежной литературе [7, 30]. Имеются сообщения об использовании в лечении ССД–ТЭН рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-KSF) [31, 32].

Системное лечение. Иммуномодулирующие средства. 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 Т лимфоцитов, макрофагов, кератиноцитов), нарушают метаболизм TNF α и препятствуют процессу апоптоза. Среди иммуномодулирующих препаратов наибольшее внимание исследователей привлекают циклоспорин и циклофосфамид [33]. В настоящее время циклоспорин при-

знан 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 — 3,0–5,0 мг/кг в сут (каждые 12 ч внутрь или внутривенно). В последствии при отмене препарата дозу снижают постепенно [5, 34]. По некоторым данным, лечение ССД–ТЭН циклоспорином ассоциируется с более низкими показателями смертности, чем лечение циклофосфамидом и кортикостероидами [35].

Данные относительно эффективности циклофосфамида при ССД–ТЭН противоречивы. Trautmann и соавт. [36] сообщают об успешном лечении пациентов с ТЭН циклофосфамидом в стартовой дозе 300 мг/сут (в качестве монотерапии). Однако, Sharma и соавт. [5] утверждают, что лечение циклофосфамидом существенно не влияет на выживаемость больных и сроки заживления кожных повреждений. Следует отметить, что в литературе описаны случаи циклофосфамид-индуцированного ССД–ТЭН [2].

Системное лечение. 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 ГКС, подавляющих иммунное воспаление, с плазмаферезом у некоторых больных, особенно при прогрессирующей эксфолиации эпидермиса на фоне монотерапии ГКС в средних или сверхвысоких дозах. Многие исследователи сообщают о применении плазмафереза у пациентов с ССД–ТЭН [37]. Однако, случаи летальных исходов регистрируются и на фоне комбинированной терапии с применением плазмафереза. В литературе встречаются противоречивые точки зрения относительно эффективности плазмафереза при ССД–ТЭН. По данным Furubaske и соавт. [38], плазмаферез существенно не влияет на показатели смертности больных ССД–ТЭН, не сокращает сроки реэпителизации и, соответственно, не уменьшает длительность лечения в стационаре. Правда, существуют и другие мнения специалистов по данному вопросу [39]. Следует отметить, что оптимальный метод плазмафереза для пациентов с ССД–ТЭН до настоящего времени не разработан.

Системное лечение. Талидомид. Одним из механизмов действия талидомида является его потенциальная способность ингибировать активность TNF α . Однако, попытка использовать талидомид для лечения ССД–ТЭН оказалась безуспешной. Это подтвердили результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного Wolkenstein и соавт. [40]. 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, в связи с чем дальнейшее исследование было прекращено. В настоящее время талидомид признан непригодным для лечения ССД–ТЭН у взрослых и детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1994; 331: 1272–1285.
2. Ghislain P.D., Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome // *Dermatology Online journal.* — 2002; 8 (1): 5. URL: <http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>
3. Letko E., Papaliodis G.N., Daoud Y.J. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2005; 94 (4): 419–436.
4. Ogundele O. // *eMedicine World Medical Library.* URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic173.htm>. Last Updated: May 12, 2007.
5. Sharma V.K., Jerajani H.R. et al. Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). URL: <http://www.iadvl.org12.pdf?PHPRESSID=ccc26da27f8a3cc580a58acce0da7d85>.
6. Chave T.A., Mortimer N.J., Sladden M.J. et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions // *Br. J. Dermatol.* — 2005; 153 (2): 241–253.
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease // *J. Investigative Dermatology.* — 2006; 126: 243–257.
8. Leaute-Labreze C., Lamireau T., Chawki D. et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome // *Arch. Dis. Child.* — 2000; 83: 347–352.
9. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 768 с.
10. Детская аллергология: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 688 с.
11. Parrillo S.J., Parrillo C.V. // *eMedicine World Medical Library.* URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic555.htm>. Last Updated: May 13, 2007.
12. Cohen V., Jellinek S.P., Schwartz R.A. // *eMedicine World Medical Library.* URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2291.htm>
13. Halebian P.H., Corder V.J., Madden M.R. et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids // *Ann. Surg.* — 1986; 204: 503–512.
14. Guibal F., Bastuji-Carin S., Chosidow O. et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term corticosteroid therapy // *Arch. Dermatol.* — 1995; 131: 669–772.
15. Inamadar A.C., Palit A. The genus *Malassezia* and human disease // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2003; 69: 205–208.
16. Yamane Y., Aihara M., Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006 // *Allergology International.* — 2007; 56 (4). URL: <http://www.jsaweb.jp/>
17. Tripathi A., Ditto A.M., Grammer L.C. et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases // *Allergy. Asthma. Proc.* — 2000; 21: 101–105.
18. Spies M., Sanford A.P., Aili Low J.F. et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children // *Pediatrics.* — 2001; 108 (5): 1162–1168.
19. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature // *Pediatrics.* — 2003; 112 (6): 1430–1436.
20. Kardaun S.H., Jonkman M.F. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis // *Acta Derm. Venereol.* — 2007; 87: 144–148.
21. Aihara M., Ikezawa Z. 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 // *Jpn. J. Dermatol.* — 1999; 109: 1581–1590.
22. Huff J.C. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection // *Semin. Dermatol.* — 1992; 11: 207–210.
23. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345 (10): 747–755.
24. Prins C., Kerdel F.A., Padilla R.S. et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 26–32.
25. Stella M., Cassano P., Bollero D. et al. // *Dermatology.* — 2001; 203 (1): 45–49.
26. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin // *Science.* — 1998; 282: 490–493.
27. Mittmann N., Chan B.C., Knowles S., Shear N.H. IVIG for the treatment of toxic epidermal necrolysis // *Skin Therapy Letter.* — 2007; 12 (1): 7–9.
28. Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P., Kerdel F.A. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami experience // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 39–43.
29. Bachot N., Revuz J., Roujeau J.C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 33–36.
30. French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding // *Allergol. Int.* — 2006; 55 (1): 9–16.
31. Bae R.J., Orgill D.P., DeBiasse M.A., Demling R. Management of a patient with advanced AIDS and toxic epidermal necrolysis using human growth hormone and G-CSF // *AIDS Patient. Care. STDS.* — 1997; 11 (3): 125–129.
32. Goulden V., Goodfield M.J. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis // *Br. J. Dermatol.* — 1996; 135 (2): 305–306.
33. Jarrett P., Rademaker M., Havill J., Pullon H. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1997; 22 (3): 146–147.
34. Klein P.A. // *eMedicine World Medical Library.* URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1124127treatment>. Last Updated: Dec 4, 2006.
35. Arevalo J.M., Lorente J.A., Gonzalez-Herrada C., Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A // *J. Trauma.* — 2000; 48: 473–478.
36. Trautmann A., Klein C.E., Kampgen E., Brocker E.B. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide // *Br. J. Dermatol.* — 1998; 139: 1127–1128.
37. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E. et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999; 40: 458–461.
38. Furubacke A., Berlin G., Anderson C., Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? // *Intensive. Care. Med.* — 1999; 25: 1307–1310.
39. Yamada H., Takamori K., Yaguchi H., Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis // *Ther. Apher.* — 1998; 2: 153–156.
40. Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C. et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis // *Lancet.* — 1998; 352: 1586–1589.