

В.Ф. Жерносек¹, Т.П. Дюбкова²¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь² Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть II. Системное, местное 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, e-mail: zhernosek_v_f@mail.ru

Статья поступила: 22.09.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

22

Вторая часть статьи о синдроме Стивенса–Джонсона — токсическом эпидермальном некролизе (ССД–ТЭН) посвящена лечению данной патологии. Подробно рассмотрены современные подходы к использованию системных препаратов — антибактериальных, противовирусных, обезболивающих и седативных средств, антикоагулянтов. Выделены режимы использования препаратов в зависимости от состояния больного и этиологии ССД–ТЭН. Приведены основы проведения инфузионной терапии для регидратации и предотвращения обезвоживания. Особое внимание уделено местной терапии — лечению поражений слизистых оболочек и кожных покровов.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, дети, антибактериальная терапия, местное лечение.

Системное лечение (продолжение)

Антибактериальные и противовирусные препараты

Абсолютными показаниями для назначения системных антибиотиков при синдроме Стивенса–Джонсона — токсическом эпидермальном некролизе (ССД–ТЭН) являются:

- внезапное падение температуры тела на фоне ухудшения общего состояния пациента;

- увеличение числа бактерий одного и того же штамма, культивированных с кожи при ежедневном бактериологическом исследовании;
- клинические и/или лабораторные признаки сепсиса.

При выявлении метициллинрезистентного штамма стафилококка препаратами выбора являются ванкомицин и линезолид, при обнаружении грамотрицательной

V.F. Zhernosek¹, T.P. Dyubkova²¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk² Belarusian State University, Minsk

Stevens–Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children. Part II. System, local treatment

The second part of the article concerning Stevens–Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis (SJS–TEN) is devoted to the treatment of this disease. The modern approaches to the use of systemic agents — antibacterial, antiviral, analgesics and sedatives, and anticoagulants are discussed in detail. Regulations of the drugs use depending on the patient state and the etiology of SJS–TEN are marked out. The basic principles of the fluid therapy for rehydration and dehydration prevention are shown in the article. Particular attention is paid to the local therapy — treatment of mucous membranes and skin lesions.

Key words: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, children, antibiotic therapy, topical treatment.

флоры предпочтителен гентамицин или цефалоспорины третьего поколения (цефтазидим) [1]. Эмпирическая стартовая антибиотикотерапия должна включать комбинацию по меньшей мере 2 антибиотиков: одного — с антистафилококковой активностью, другого — эффективного в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Режимы антибиотикотерапии при ССД–ТЭН [2]

Если антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются причиной развития ССД–ТЭН, рекомендуемая комбинация включает (внутривенно): амоксициллин/клавуланат (грамположительная флора) + амикацин (грамотрицательная флора) + метронидазол (анаэробная флора).

В случае, если причиной развития ССД–ТЭН явилось использование антибактериальных препаратов пенициллинового ряда или цефалоспоринов, рекомендуемая комбинация включает (внутривенно): азитромицин (грамположительная флора) + амикацин (грамотрицательная флора) + метронидазол (анаэробная флора).

Альтернативные антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью (в порядке предпочтения): ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин.

Антибиотики, эффективные в отношении грамотрицательной микрофлоры (варианты комбинаций): цефоперазон/сульбактам, имипенем или меропенем, пиперациллин/тазобактам, амикацин.

Вопрос о применении антибактериальных препаратов с целью профилактики бактериальных осложнений при ССД–ТЭН остается до настоящего времени дискуссионным [2, 3].

При ССД–ТЭН, ассоциированном с инфекциями, вызванными вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, показано раннее назначение противогерпетических средств. Детям старше 2 лет ацикловир назначают по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней, детям в возрасте до 2 лет — в половинной дозе. При невозможности перорального приема вследствие обширных поражений слизистой оболочки полости рта и пищевода препарат вводят внутривенно.

Системная противовирусная терапия предотвращает прогрессирование кожных повреждений. Для наружного применения рекомендуются 5% крем и мазь ацикловира. Их не следует наносить на слизистые оболочки полости рта, глаз, влажные участки. При поражениях глаз, вызванных вирусом *H. simplex*, используется 3% глазная мазь ацикловира (Зовиракс). Раннее (до получения результатов вирусологического исследования) назначение противогерпетических средств показано также при подозрении на герпетическую инфекцию.

Антикоагулянты

Антикоагулянтная терапия необходима для профилактики ДВС-синдрома и тромбоэмболических осложнений, отягощающих прогноз ССД–ТЭН. Приоритетным является применение гепарина, который блокирует биосинтез тромбина, повышает активность антитромбина III и препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Режим дозирования гепарина при ССД–ТЭН у детей: стартовая доза внутривенно струйно — 50 МЕ/кг, поддерживающая доза в виде внутривенной капельной инфузии — 15–25 МЕ/кг в час [1]. Коррекция дозы гепарина осуществляется на фоне контроля показателей свертывания крови.

Обезболивающие средства

При выраженном болевом синдроме вследствие обширного поражения кожи и слизистых оболочек показаны опиатные анальгетики. Препарат Морфина гидрохлорид вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно в разовой дозе 0,1–0,2 мг/кг (но не более 15 мг на одно введение). Применяют также фентанил, меперидин.

Седативные средства

С целью купирования беспокойства, эмоционального напряжения и повышенной тревожности пациентам с ССД–ТЭН вводят гидроксизин. Рекомендуемый режим дозирования: детям до 6 лет — внутримышечно 50 мг/сут в несколько введений, детям старше 6 лет — внутримышечно 50–100 мг/сут в несколько введений. В зависимости от показаний частота применения может составлять 1–4 раза в сут. При отсутствии нарушений дыхания может быть использован диазепам.

Инфузионная терапия

Восполнение объема жидкости, теряемой в результате экссудации и испарения с обширной раневой поверхности кожи и слизистых оболочек, а также перспирационных потерь осуществляется, как у ожоговых больных. Для стартовой регидратации рекомендуются изотонические растворы электролитов, вводимые путем внутривенной инфузии (0,9% раствор натрия хлорида, Рингер лактат и др.) [1, 2]. Расчетное количество жидкости и электролитов (в качестве стандарта используется Рингер лактат), необходимых пациентам с ожогами для возмещения потерь в первые 24 часа, определяется по формуле Паркланда: $V = 4 \text{ мл/кг массы тела} \times S$, где V — объем вводимой жидкости в сутки (в мл); S — площадь ожоговой поверхности (в процентах), определяемая по «правилу девяток».

Объем жидкости возмещения (для ликвидации обезвоживания) для пациентов с ТЭН составляет 3/4 от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого объема жидкости вводится в первые 8 часов, другая половина — в течение последующих 16 часов.

Объем жидкости поддержания (для предотвращения обезвоживания) включает перспирационные потери (лихорадка, учащенное дыхание и др.) и суточный диурез (более 1000–1500 мл/сут). Баланс жидкости поддержания для пациентов с ТЭН соответствует суточному количеству выделенной мочи + 500 мл [2].

Местное лечение

Уход и лечение поражений кожи

Возможны два подхода к местной терапии кожных поражений: консервативный и хирургический. При консервативной тактике отслоившийся эпидермис

не удаляют, а оставляют на месте повреждения [2]. Хирургическая тактика предусматривает обратное: под общей анестезией через несколько часов после госпитализации производят большую хирургическую обработку с удалением отторгнувшегося эпидермиса и очищением некротизированных и десквамированных участков [1, 4]. После этого применяют биологические кожные покрытия (трупные аллогенные трансплантаты, культивированные человеческие аллогенные или аутогенные покрытия). Исследованы и апробированы в клинической практике новые повязки: Apligraf, Biobrane, TransCyte (фибробласты новорожденного человека, культивированные на нейлоновой сетке). Доказана их эффективность при дефектах кожного покрова.

Для ежедневного туалета и орошения пораженных участков кожи используют 0,5% раствор нитрата серебра, 0,05% раствор хлоргексидина, раствор перманганата калия (1:10 000). Дважды в день рекомендуется проводить гидротерапию с помощью вихревых ванн. После каждого сеанса на пораженные участки накладывают повязки, пропитанные 0,5% раствором нитрата серебра [3, 5]. При консервативной тактике лечения могут быть использованы марлевые повязки с повидон-йодом, гидрогелями. Местно рекомендуется также 1% гидрофильный крем сульфадиазина серебра, широко используемый в настоящее время в комбустиологии [6]. На пораженных участках кожи после очищения от некротизированного эпидермиса может быть успешно применен с репаративной целью декспантенол (Пантенол спрей).

Уход и лечение поражений глаз

Поражение глаз регистрируется у подавляющего большинства пациентов с ССД–ТЭН [7]. Имеются сообщения о Fas/APO1 (CD95) опосредованном апоптозе клеток роговицы у этого контингента больных [8]. При персистирующем воспалении конъюнктивы в составе клеточного инфильтрата преобладающей популяцией являются Т хелперы, что подтверждает участие иммунных механизмов в генезе поражений слизистой оболочки глаз. В связи с высокой частотой развития осложнений (кератит, конъюнктивит, эктропион, энтропион, анкилосимблефарон, эрозия роговицы, синдром сухого глаза и др.) необходимы ежедневный осмотр офтальмологом и коррекция местного лечения. В острый период глазные капли (растворы антибиотиков, топических кортикостероидов, изотонический раствор хлорида натрия и др.) рекомендуется инстиллировать в конъюнктивальный мешок через каждые 1–2 ч. При образовании синехий их разделяют тупым инструментом. Пациентам с инфекцией, вызванной вирусом *H. simplex*, назначают 3% мазь глазную ацикловира.

Установлено, что топические глюкокортикостероиды (ГКС) не предотвращают прогрессирование поражений роговицы, которые могут наблюдаться в течение нескольких месяцев и даже лет после перенесенного эпизода ССД–ТЭН [9]. Эти изменения являются одной из причин снижения остроты зрения вплоть до полной его утраты. Принимая во внимание особенности

патогенеза ССД–ТЭН, многие офтальмологи считают целесообразным местное применение иммуномодулирующих средств, в частности циклоспорина А. Однако доказательная база эффективности такого лечения в настоящее время отсутствует. По имеющимся данным, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и циклоспорин А подавляют экспрессию CD95 рецепторов и благодаря этому ослабляют интенсивность процессов некролиза [10]. Доказано также, что циклоспорин ингибирует экспрессию IL 2 Т хелперами, что уменьшает пролиферацию Т клеток. Ближайшей перспективой лечения осложнений со стороны роговицы, обусловленных апоптозом, является пересадка аутологических (собственных) клеток лимба [11]. Предполагают, что в их популяции содержатся стволовые клетки.

Уход и лечение поражений слизистой оболочки полости рта

В фазу воспаления при обширном поражении полость рта необходимо орошать или полоскать растворами антисептиков несколько раз в день, обязательно — после каждого приема пищи. В этот период противопоказаны мази на гидрофобной жировой основе, препятствующие оттоку раневого отделяемого и проникновению антисептиков в ткани, а также дентальные пасты, обладающие адгезивными свойствами. Для полоскания полости рта рекомендуются антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры: 0,01% раствор мирамистина, 0,05% раствор хлоргексидина, 0,85% раствор повидон-йодина. Для местного обезболивания при обширном поражении слизистой оболочки полости рта рекомендуется бензокаин [1], эликсир с дифенгидрамина гидрохлоридом или 2% раствор лидокаина [12]. Последний держат во рту 3–5 мин, а затем сплевывают. Следует помнить, что антисептики с широким спектром действия при длительном применении могут тормозить процессы заживления слизистой оболочки и негативно влиять на местный иммунитет. По мере очищения очагов поражения от некротических масс целесообразно использование менее агрессивных антисептиков.

В фазу регенерации для полосканий могут быть рекомендованы лекарственные средства, изготовленные из растительного сырья: Хлорофиллипт, Ромазулан, Ротокан (Диаротокан), Камиллозан, настойка календулы, настойка зверобоя. Они оказывают антисептическое, противовоспалительное и эпителизирующее действие. Спиртовые растворы фитопрепаратов предварительно разводят водой.

Мирамистин характеризуется широким спектром антимикробного действия. Он активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных возбудителей, спорообразующих и аспорогенных бактерий, включая госпитальные штаммы. К мирамистину чувствительны некоторые микрогрибы, простейшие, вирусы. Препарат оказывает бактерицидное действие.

Хлоргексидина биглюконат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, хламидий, простейших и некоторых вирусов.

Антисептик сохраняет активность в присутствии биологических субстратов.

Повидон-йодин (йод в форме комплекса поливинилпирролидон йода) обладает широким спектром антимикробного действия. Антисептик уничтожает грамположительные бактерии, включая микобактерии и энтерококки, и грамотрицательные бактерии, в том числе псевдомонады, ацинетобактерии, клебсиеллы, протей, споры бактерий, грибы и вирусы. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения остается тонкий окрашенный слой, сохраняющийся до полного высвобождения йода, после чего антисептическое действие повидон-йодина прекращается. Перед применением антисептика требуется уточнение данных анамнеза о переносимости препаратов йода.

Некротизированный эпителий с поверхности губ удаляют при помощи стерильных ватных тампонов, пропитанных изотоническим раствором хлорида натрия или раствором антисептика. Геморрагические корочки на губах и в носу предварительно размачивают указанными растворами.

При появлении грануляционной ткани после очищения обнаженной поверхности слизистой оболочки местно применяются препараты, стимулирующие рост грануляций и ускоряющие эпителизацию (Куриозин, Картолин, масла растительного происхождения, Солкосерил паста дентальная).

Цинка гиалуронат (Куриозин) обладает противомикробным действием и способствует регенерации слизистой оболочки полости рта, кроме того он улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточную пролиферацию (за счет действия гиалуроновой кислоты), что ускоряет заживление раневой поверхности.

Картолин представляет собой масляный экстракт каротиноидов из мякоти плодов шиповника.

Масла растительного происхождения (облепиховое, шиповника, просяное, зародышей пшеницы) хорошо зарекомендовали себя при местном лечении поражений слизистой оболочки полости рта. Имеются сообщения о том, что просяное масло обладает наибольшим антимикробным эффектом по сравнению с маслом шиповника и облепихи [4]. Его состав отличается высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (олеиновой, линолевой, линоленовой), а также наличием стероидного соединения — милиацина, обладающего анаболическим действием и являющегося мембранопротектором.

Солкосерил паста дентальная адгезивная содержит депротеинизированный гемодиализат из крови телят. Является активатором обмена веществ в тканях, обладает мембраностабилизирующим и цитопротективным действием. При нанесении на слизистую оболочку полости рта обеспечивает создание условий для роста свежей грануляционной ткани и ускоряет реэпителизацию. Адгезивная паста рекомендуется к применению только в репаративной стадии повреждений слизистой оболочки, но противопоказана в период разгара высыпаний в фазу активного воспаления.

Уход и лечение поражений мочеполовых органов

Антисептическую обработку мочеполовых органов при ССД–ТЭН производят 0,01% раствором мирамистина и Цитеалом.

Раствор мирамистина используют для туалета наружных половых органов, а также вводят интрауретрально и интравагинально (спринцевание влагалища, введение во влагалище тампонов, обильно смоченных 0,01% раствором мирамистина).

Цитеал — пенообразующий антисептический раствор, в состав которого входят три антисептика: хлоргексидин (20% раствор), гексамидина диизотионат, хлоркрезол. Препарат оказывает бактериостатическое действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, фунгицидное на кандиды и дерматофиты и бактерицидное — на синегнойную палочку и некоторые простейшие. Для гигиенической и антисептической обработки наружных половых органов и слизистых оболочек (спринцевания влагалища) раствор применяют в разведении 1:10. Ввиду возможной взаимной инактивации не рекомендуется одновременное использование данного препарата с другими антисептиками.

Для антисептической обработки кожи и слизистых оболочек в настоящее время не рекомендуются растворы диоксида и фурацилина. В работах отечественных комбустиологов сообщается о возможном канцерогенном действии растворов и мазей, содержащих диоксидин [6]. Использование растворов фурацилина в качестве антисептика нецелесообразно из-за его крайне низкой антимикробной активности.

Несмотря на дискуссионность вопроса и отсутствие доказательной базы данных относительно эффективности системных ГКС при ССД–ТЭН у детей, вряд ли найдется сегодня врач, который не назначит ребенку с этой тяжелой патологией глюкокортикостероидную терапию. При раннем назначении могут быть эффективны сверхвысокие дозы ГКС, вводимые в течение короткого промежутка времени (пульс-терапия). Классическая схема предусматривает введение метилпреднизолона в дозе 10–30 мг/кг в сут внутривенно в течение 3 дней подряд. Доказано, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах увеличивает риск септических осложнений, отягчающих прогноз ССД–ТЭН [13–15].

Прогресс медицинской науки обусловил появление еще одной группы препаратов, применение которых при ССД–ТЭН обосновано, исходя из современных представлений о патогенезе заболевания. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), содержащие естественные анти-Fas-антитела, способны прервать патологический процесс у большинства больных ССД–ТЭН в течение первых двух суток после введения. Существуют различные схемы лечения детей с ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах. Большинство исследователей признают эффективной и безопасной дозу 0,5–1,0 г/кг в сут, вводимую в течение 3 дней подряд (средняя суммарная доза — 3 г/кг).

Подводя итог вышеизложенному, можно представить общую стратегию и тактику лечения ССД–ТЭН у детей следующим образом:

- **при синдроме Стивенса–Джонсона** может быть эффективна: пульс-терапия системными ГКС или монотерапия ВВИГ;
- **при отсутствии эффекта и быстром прогрессировании симптомов («overlapping» SJS–TEN)** необходима комбинация: сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) + высокие дозы ВВИГ;
- **при ТЭН**, сопровождающемся отслоением эпидермиса площадью более 30% поверхности тела, рекомендуется комбинированная терапия. Возможны различные варианты комбинаций: пульс-терапия системными ГКС + высокие дозы ВВИГ и/или плазмаферез. Альтернатива — пульс-терапия системными ГКС + высокие дозы ВВИГ + иммуносупрессивная терапия (циклоспорин). Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина при ССД–ТЭН у детей составляет 3,0–5,0 мг/кг в сут.

Данных о преимуществах определенной комбинации в настоящее время нет. Описан опыт успешной монотерапии ТЭН ВВИГ в высоких дозах;

- **при прогрессировании симптомов и сомнительном прогнозе для жизни** пациента терапией выбора является комбинация: сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) + высокие дозы ВВИГ + иммуносупрессивная терапия (циклоспорин) + плазмаферез.

Наряду со специфической терапией при ССД–ТЭН обязательна коррекция водно-электролитных нарушений, лечение ДВС- и болевого синдромов, борьба с вторичной бактериальной инфекцией, местное лечение поражений кожи и слизистых оболочек (препаратом выбора является хлоргексидин). Своевременная адекватная терапия ССД–ТЭН позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса, избежать или уменьшить риск тяжелых осложнений и спасти пациентам жизнь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen V., Jellinek S.P., Schwartz R.A. Toxic Epidermal Necrolysis // eMedicine World Medical Library. URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2291.htm>
2. Sharma V.K., Jerajani H.R., Srinivas C.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>
3. Sheridan R.L., Shulz J.T., Ryan C.M. et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children // Pediatrics. — 2002; 109 (1): 74–78.
4. 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.
5. Ghislain P.D., Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome // Dermatology Online Journal 8 (1): 5. URL: <http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>
6. Кошельков Я.Я., Воронцова С.В. Опыт применения сульфадиазина серебра в республиканском ожоговом центре / Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. Гомель. — 2006; 1: 219–220.
7. Yip L.W., Thong B.Y., Lim J. et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series // Allergy. — 2007; 62: 527–531.
8. Wilson S.E., Li Q., Weng J. et al. The Fas/Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1996; 37: 1582–1592.
9. Parrillo S.J., Parrillo C.V. Stevens-Johnson Syndrome in Emergency Medicine // eMedicine World Medical Library. URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic555.htm>. Last Updated: May 13, 2007.
10. Yip L.W., Thong B.Y., Tan A.W. et al. High-dose intravenous immuno-globulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series // Eye. — 2005; 19: 846–853.
11. Tsai R.J., Li L.M., Chen J.K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells // N. Engl. J. Med. — 2000; 343: 86–93.
12. Неотложная медицинская помощь / под ред. Дж. Э. Тинтинали, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001. — 1016 с.
13. Абаев Ю.К. Медикаментозное лечение гнойных ран // Здоровоохранение: научно-практический ежемесячный журнал / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — 2007; 8: 28–33.
14. Блатун Л.А. Флегмоны и абсцессы: современные возможности лечения // Лечащий врач. — 2002; (1–2): 30–40.
15. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология, иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 256 с.