

Синдром ТЭН у 12-летней девочки: эффективность комбинированной терапии внутривенными иммуноглобулинами и системными кортикостероидами

Р.Я. Мешкова, Ю.А. Вавиленкова, Л.В. Сазоненкова, Е.В. Волкова, Е.А. Грищенко,
Т.А. Дихтяренко

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск
Областной центр аллергологии и иммунологии, Смоленск

Toxic epidermal necrolysis in 12 year old girl. Efficacy of combined therapy intravenous immunoglobulins (IVIG) and steroids

R.Y. Meshkova, Y.A. Vavilenkova, L.V. Sazonenkova,
E.V. Volkova, E.A. Grischenko, T.A. Dihtjarenko

Toxic epidermal necrolysis is the most severe form of bullous skin diseases. They are classified (excluding MEE) into three clinical variants according to the affected body surface area: 1) less than 10% of body surface area – SJS, 2) 10% to 30% of body surface area – SJS or partial TEN, 3) more than 30% – TEN. Medications are one of the most common causes of TEN. Mortality due to TEN can reach up to 12,5%. Combined use of IVIG and steroids might be an effective treatment of TEN. Here we discuss a case of TEN in 12 year old girl following 14 days of sulfasalazine administration for ulcerative colitis. The disease progressed through three stages: from MEE to SJS and subsequently to TEN. Combined therapy with IVIG and systemic steroids resulted in positive therapeutic effect.

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) является наиболее тяжелой формой буллезных поражений кожи. В последние годы обсуждается вопрос о том, что различные формы острых буллезных поражений кожи являются не отдельными заболеваниями, а разными стадиями одного заболевания, проходя этапы от многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ) до синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и ТЭН [2, 3]. Эти состояния ассоциированы с разным прогнозом, причем наиболее неблагоприятным является прогноз при ТЭН. Причины развития буллезных дерматитов разнообразны. Так, при МЭЭ почти в

90% случаев причиной являются инфекции, в первую очередь *Herpes virus*. При ССД и ТЭН в 75–95% случаев причиной являются лекарства [3–5]. По данным разных авторов, наиболее часто ТЭН вызывают неспецифические противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики, антиэпилептические средства, сульфонамиды, аллопуринол [4]. Общепринятым считается разделение буллезных поражений кожи (за исключением МЭЭ) на 3 клинических варианта в зависимости от площади поражения тела: а) при поражении менее 10% поверхности тела – это ССД; б) при поражении от 10 до 30% поверхности тела – это ССД/частичный ТЭН; в) при поражении более 30% поверхности тела – это ТЭН [2]. Смертность при ТЭН может достигать 12,5% [1]. Как показывают исследования, выживаемость связана не только с терапией, но и с возрастом больного. Так, выживаемость в группе пациентов молодого возраста выше по сравнению с больными среднего и старшего возраста [1]. На сегодняшний день в лечении пациентов с ТЭН нет общепринятых рекомендаций. В терапию данной категории больных включают помимо системных ГКС другие фармакологические препараты, такие как циклоспорин, гранулоцит-колониестимулирующий фактор, ингибитор ТНФ- α , внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [2, 4]. Наиболее интенсивно изучается применение ВВИГ в комбинации с системными кортикостероидами [1, 4]. Рекомендуемые дозы ВВИГ могут достигать 2 г/кг массы на курс лечения [1].

Нами представлен клинический случай ТЭН у девочки 12 лет, развившийся на 14-е сутки приема сульфасалазина в дозе

Рисунок 1. *Ребенок К., 12 лет. Синдром ТЭН. Лекарственная аллергия на сульфасалазин. 6-е сутки заболевания*



Рисунок 2. *ТЭН-синдром. 7-е сутки заболевания. Буллезные поражения кожи. Фиолетово-синюшный фон кожи*



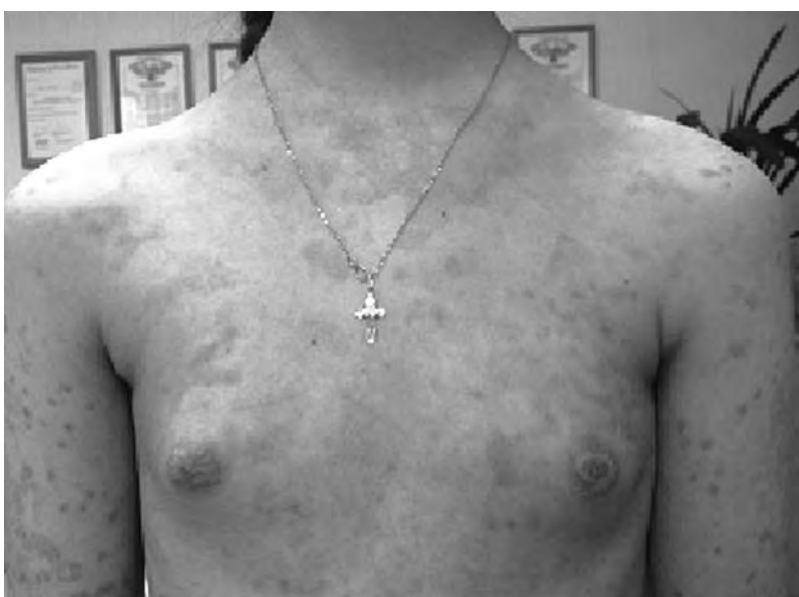
500 мг/4 раза/сут по поводу неспецифического язвенного колита (НЯК). Буллезное поражение кожи носило прогрессирующий характер начиная с симптомов МЭЭ в первые дни заболевания. В последующие 4–6 дней наблюдалось ухудшение состояния и распространение эпидермолиза с поражением до 90% поверхности тела и слизистых. Заболевание в своем течении прошло три

стадии: от МЭЭ до ССД и ТЭН. Впервые симптоматика МЭЭ была диагностирована в стационаре по месту жительства, где в качестве причины рассматривалась герпетическая инфекция, а не прием лекарственных препаратов. Пациентке проводили лечение системными ГКС, применяли цефтриаксон, ацикловир, циклоферон, инфузионную терапию. На фоне проводимой терапии состояние больной ухудшилось: в области кожных покровов лица, туловища, верхних и нижних конечностей появились новые буллы, склонные к слиянию. В связи с ухудшением состояния на четвертые сутки от начала заболевания ребенок был переведен в областной центр аллергологии и иммунологии. При поступлении состояние тяжелое, с поражением поверхности кожи >70–80%. Высыпания носили буллезный характер, размером от 2 до 10–15 мм в диаметре, с серозным содержимым, напряженной покрывкой, отмечались единичные эрозии. Фон кожи в области туловища с синюшно-фиолетовым оттенком. Элементы сыпи располагались на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях, включая поверхности ладоней и подошв. Отмечались поражения слизистых конъюнктив, слизистой каймы губ, ротовой полости, вульвы, болезненные ощущения при глотании и мочеиспускании. Симптом Никольского положительный. При объективном исследовании, помимо поражения кожи, отмечалось повышение температуры тела до 37,3–38°C, приглушение тонов сердца, систолический шум на верхушке, в легких жесткое дыхание, мочеиспускание затруднено из-за резкой болезненности, в связи с чем установлен мочевого катетер. При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлен

Рисунок 3. **ТЭН-синдром.**
Поражение слизистой каймы губ и полости рта



Рисунок 4. **ТЭН-синдром.**
23-и сутки заболевания.
Стадия эпителизации



сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов 10%, нейтрофилез 82%, моноцитоз 35%, появление плазматических клеток 6%, лимфопения 6%. В коагулограмме тенденция к гипокоагуляции. Уровень иммуноглобулинов при поступлении IgA – 0,76 г/л, IgM – 1,5 г/л, IgG – 7,39 г/л. Посев из очагов на флору с задней стенки глотки, носовой полости, с

эрозий на кожных покровах, с конъюнктив патогенной флоры не выявил. При посеве крови на стерильность роста патогенной флоры не выявлено. Результат ПЦР-диагностики вирусных инфекций, включая *Herpes simplex*, отрицательный. При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, при УЗИ органов брюшной полости признаков свободной жидкости нет. Осмотр окулиста выявил наличие у пациентки токсико-аллергического дерматита век, острого слизисто-гноя конъюнктивита обоих глаз. Учитывая данные анамнеза, объективного исследования, дополнительных лабораторных и инструментальных данных, на 5-е сутки заболевания выставлен клинический диагноз: «ТЭН, лекарственная аллергия на сульфасалазин, неспецифический язвенный колит» (рисунки 1–3). С этого времени была начата комбинированная терапия ВВИГ и системными ГКС. Доза ВВИГ составила 0,57 г/кг на курс лечения. С учетом необходимости профилактики риска развития ДВС-синдрома в терапию была включена свежезамороженная плазма 300 мл/сут N7 внутривенно капельно, альбумин 10% р-р 200,0 мл N11 внутривенно капельно. С первых суток госпитализации пациентка получала системные ГКС из расчета 4,5 мг/кг/сут по преднизолону, с постепенным снижением дозы до 0,5 мг/кг/сут в течение 23 суток. В последующем рекомендовано продолжить курс ГКС местно для лечения неспецифического язвенного колита под наблюдением гастроэнтеролога. Помимо базовой комбинированной терапии пациентка получала инфузии растворов трисоль и реополиглюкина, антибактериальную терапию (цефтриаксон 1,0 г 1 раз/сут N2, затем меропенем 750 мг

3 раза/сут N15), противогрибковую терапию (флуконазол 0,2% р-р 150 мл (300 мг/сут N17), симптоматическую терапию. Учитывая выраженный болевой синдром в области кожи и слизистых, неоднократно вводили раствор промедола 2% 1 мл. Через 3–4 дня от начала комбинированной терапии отмечена положительная динамика в виде спадения булл, их уплощения, уменьшения гнойного отделяемого из глаз, отсутствия лихорадки. На 7–9 сутки от начала лечения появились участки эпителизации на коже и слизистых. Пациентка самостоятельно может принимать жидкую и твердую пищу, мочится самостоятельно. В течение всего курса лечения пациентка находилась в условиях стерильного бокса, в котором осуществлялись ежедневное кварцевание, рециркуляция воздуха, смена стерильного постельного и нательного белья, обработка кожных покровов и слизистых антисептическими растворами. Ребенок выписан из стационара на 23-и сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии (рисунок 4). Показатели гомеостаза восстановлены. Пораженные участки кожных покровов в стадии завершения эпителизации.

Анализируя данный случай, можно сказать, что развитие ТЭН у ребенка на фоне приема сульфасалазина проходило поэтапно разные стадии от МЭЭ – ССД и вплоть до ТЭН.

Применение комбинированной терапии ВВИГ и системными кортикостероидами позволило получить положительный клинический эффект. Возможно, при более раннем назначении ВВИГ буллезный дерматит не принял бы характер крайне тяжелого поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen J., Wang B., Zeng Y., Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J. Dermatol.* 2010 Nov-Dec; 20(6):743–7.
2. Arca E., Kose O., Erbil AH. et al. A 2-year-old girl with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2005 Jul-Aug; 22(4): 317–20.
3. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Hautarzt T.* 2014 May; 65(5):415–23.
4. Kaur-Knudsen D., Zacharial C., Thomsen S.F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Udeska Laeger.* 2013 Dec 9; 175 (50).
5. Tomasini C., Derlino F., Quaglini P. et al. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital Dermatol Venerol.* 2014 Apr; 149(2):243–62. ■

Wang YM, Tao YH, Feng T, Li H.

Beneficial therapeutic effects of hemoperfusion in the treatment of severe Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: preliminary results

[Благоприятная терапевтическая эффективность применения гемоперфузии при лечении тяжелого синдрома Стивенса-Джонсона / токсического эпидермального некролиза: предварительные результаты]

Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(23):3696-701.

В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона (SJS) / токсический эпидермальный некролиз (TEN) проявляются тяжелым дерматитом, вызванным действием лекарственных средств. На сегодняшний день не существует стандартного метода лечения в связи с нехваткой контро-

лируемых/слепых исследований. Широко применяются высокие дозы глюкокортикоидов и внутривенное введение иммуноглобулинов (IVIg), однако данные подходы остаются противоречивыми. Проведенное исследование предлагает новый метод лечения больных синдромом SJS/TEN, которые