

ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Д.Ш. Мачарадзе¹, Ю.Г. Халиулин^{1, 2}, Б.Г. Кулумбегов³

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия

² АО «Европейский медицинский центр», г. Москва, Россия

³ Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия

Кожа – один из органов, наиболее часто вовлекаемых при неблагоприятных реакциях на лекарства. Большинство случаев высыпаний, вызванных приемом лекарств, по степени тяжести являются не опасными, однако пять из них представляют для жизни пациента высокий риск, вплоть до летального исхода. Их следует распознать на ранней стадии развития и быстро принять меры для предотвращения тяжелых осложнений. В статье представлен краткий обзор клинических проявлений, лечения и прогноза синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) или синдрома Лайелла, синдрома гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острого генерализованного экзантематозного пустуллеза и буллезного пемфигоида, вызванных лекарствами.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, кожа, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла, синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустуллез, вызванный лекарствами, буллезный пемфигоид.

Severy skin reactions at drug allergy

D.Sh. Macharadze¹, Y.G. Khaliulin^{1, 2}, B.G. Kulumbegov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² JSC European Medical Center, Moscow, Russia

³ Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

The skin is one of the organs most often involved in adverse drug reactions. Most cases of rash caused by medication are not dangerous, but six of them pose a high risk for a patient's life. They should be recognized at an early stage of development and quickly take measures to prevent severe complications. The article presents a brief overview of the clinical manifestations, treatment and prognosis of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell's syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis and drug-induced bullous pemphigoid.

Keywords: drug allergy, rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, acute generalized exanthematous pustulosis, bullous pemphigoid.

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА (ССД) И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (ТЭН)

ССД и ТЭН вследствие сходства клинических проявлений, лекарственной этиологии и механизмов патогенеза, представляют собой варианты одного и того же заболевания, отличающиеся тяжестью проявлений и площадью поражения [1], и для упрощения будут рассмотрены вместе. Эти заболевания относят к группе мультиформной эритемы (синоним – многоформная экссудативная эритема). При мультиформной эритеме очаги поражения кожи с центром темного цвета окружены эритемой (центральная часть высыпаний более

темного цвета, но там никогда нет некроза тканей); также могут возникать буллы. Мультиформная эритема в основном развивается вторично после инфекций, особенно вызванных семейством герпесвируса, тогда как ССД и ТЭН сильно связаны с лекарственными средствами [2–4]. Кроме того, такая реакция протекает в целом доброкачественно, в то время как ССД и ТЭН могут быть связаны с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью.

Как и в случае мультиформной эритемы, при ССД есть пятна, напоминающие мишень, но они более крупные. Кроме того, при мультиформной эритеме они трехцветные, зачастую отечные или даже с поверхностным пузырьком, а при ССД – двух-

цветные и без признаков экссудации или отека. При этом поражение слизистых при ССД, в отличие от мультиформной эритемы, очень выражено, характерно образование пузырей. Помимо слизистых полости рта, поражается также слизистая оболочка гениталий.

По данным исследователей Великобритании, оба заболевания встречаются крайне редко: в 5,76 случаев на миллион человеко-лет, при этом детей в возрасте 7–9 лет было 8,97% [1, 2]. Симптомы болезни проявляются в течение одной-трех недель после введения препарата: у больного появляются отслойка эпидермиса с буллами и эрозией, с вовлечением слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы, иногда и гениталий, дизурия [1, 3]. При ССД площадь поверхности тела с эпидермальной отслойкой составляет <10%, тогда как при ТЭН >30% [1]. Для заболевания характерен симптом Никольского: нежное трение кожи вблизи булл вызывает шелушение поверхностного слоя. Наиболее распространенные лекарства, которые являются причиной ССД/ТЭН: антибиотики (триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы и ванкомицин), противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды, аллопуринол [1–4].

Недавние фармакогеномные исследования продемонстрировали сильную генетическую ассоциацию между некоторыми лейкоцитарными антигенами (HLA) и/или полиморфизмами метаболических ферментов при тяжелой лекарственной аллергии на противоэпилептические препараты как у взрослых, так и у детей [4]. Эпилепсией страдают около 10 млн детей во всем мире. Детский возраст, прием других лекарств, высокая начальная доза и быстрое повышение дозы, а также некоторые генетические маркеры являются важными факторами риска развития реакций на противоэпилептические препараты.

Хотя патогенез включает много факторов (метаболические, генетические, иммунологические), при ССД/ТЭН, вызванном приемом карбамазепина, обнаружена сильная корреляция HLA-локуса в раз-

ных этнических популяциях. Например, Администрация США по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) рекомендует заранее проводить скрининг у азиатских пациентов на определение HLA-B*15:02 до начала приема карбамазепина из-за высокого риска развития у них ССД/ТЭН. Оксикамы (например, мелоксикам) и сульфонамиды были связаны с ТЭН у европейцев с HLA-B*12:20; аллопуринол-индуцированный ССД/ТЭН был связан с HLA-B * 58:01 у тайских и китайских пациентов [1]. Патогенез ССД/ТЭН связывают с реакцией гиперчувствительности замедленного типа: препарат или лекарственно-пептидный комплекс распознается Т-клеточными рецепторами, что приводит к Т-клеточной и НК-клеточной опосредованной цитотоксичности и экспрессии цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) α и интерферон (IFN) γ .

ЛЕЧЕНИЕ

Диффузное отслоение эпидермиса, наблюдаемое при ССД и ТЭН, сходно с ожогами 2-й степени, в связи с чем таких пациентов следует направлять на лечение в ожоговый центр. Лечение заболеваний может весьма существенно отличаться в зависимости от центра, а смертность варьироваться от 25 до 70%, однако по данным McCullough M. et al., за 15-летний период наблюдения (2000–2015 гг.) уровень смертности среди 40 таких пациентов в их клинике составил 10% [2].

Алгоритм лечения таких больных, предложенный McCullough M. et al., включает: немедленную отмену приема лекарств, вызывающих заболевание; поддержание диуреза (0,5–1,0 мл/кг/ч), для чего проводят инфузию электролитными растворами, дополнительно их вводят через назогастральный зонд; тщательный уход за кожей [2]. Для этого на пораженную поверхность кожи накладывают стерильные повязки с ионами серебра, на лицо – марлю с мупироцином. Повязки меняют каждые 3 дня. McCullough M. et al. не рекомендуют применять глюкокортикостероиды, начиная с 2001 года всем пациентам назначали в/в иммуног-

Сведения об авторах:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., профессор ФПК МР МИ РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Халиулин Юрий Германович – врач аллерголог-иммунолог, АО «Европейский Медицинский Центр», г. Москва, Россия.

Кулумбегов Бидзина Георгиевич – врач аллерголог-иммунолог, Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия.

Таблица 1. *Индекс тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN)*

Возраст	≥40 лет	1
Злокачественная опухоль	Да	1
Площадь отторжения эпидермиса	10%	1
ЧСС	≥120 уд/мин	1
Мочевина крови	>10 ммоль/л (>28 мг/дл)	1
Глюкоза сыворотки крови	>14 ммоль/л (>250 мг/дл)	1
Бикарбонат сыворотки крови	<20 ммоль/л (<168 мг/дл)	1

лобулин в течение 5 дней, что связано с лучшей выживаемостью больных, чем при введении только кортикостероидов [5–8]. При таком подходе к терапии, по данным McCullough M. et al., средняя продолжительность общего пребывания пациентов составляла 17,1 дней, а продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии – 15,9 дней [2]. В то время как 44% пациентов были переведены в другое учреждение для дальнейшей реабилитации, 37% пациентов были выписаны домой. У пациентов, выписанных домой с полным разрешением кожных поражений, время заживления кожи составило в среднем 14 дней. Авторы считают, что низкий уровень смертности больных с ССД и ТЭН обусловлен таким подходом к терапии, а не менее тяжелой степенью тяжести заболеваний у такой популяции пациентов.

При дыхательной недостаточности (50% случаев) больным может быть показано проведение интубации и механической вентиляции; у некоторых – из-за тяжелой гипотензии требуется введение вазоактивных лекарств. Около 60% больных с ССД и ТЭН имеют инфекционные осложнения, включая пневмонию, бактериемию и инфекции мочевых путей. Наиболее распространенными патогенными организмами являются *pseudomonas*, *staphylococcus*, *acinetobacter* [1]. По показаниям пациентам проводят диализ, парентеральное питание.

Плазмаферез был успешным у некоторых больных, особенно, если его проводили в комбинации с циклоспорином [6]. По данным зарубежных исследований, введение ингибиторов TNF-α (инфликсимаб, этанерцепт) продемонстрировало многообещающие результаты [6]. Согласно метаанализу, 96 исследований по ССД/ТЭН, лечение различными иммуномодуляторами, кортикостероидами и циклоспорином, по-видимому, связано с наилучшим результатом исхода у таких пациентов [9].

Однако основным ограничением таких сравнений является вариация между объемом выборки,

возраста, причинно-значимого лекарственного средства, степени тяжести реакции, временем от начала лечения, сопутствующих состояний.

В дальнейшем таким пациентам необходимо наблюдение специалистов, учитывая ряд осложнений, сопровождающих ССД и ТЭН: окулярные (ухудшение зрения, гиперемия конъюнктивы, хроническая фотофобия и сухие глаза); оральные (синехии, влияющие на подвижность рта, повторяющиеся язвы и отечность языка, у детей могут быть нарушения роста зубов). Эпителиальное поражение дыхательных путей может привести к облитерирующему бронхолиту. Через несколько месяцев после острой фазы с поражением половых органов у некоторых пациентов появлялись мочеполовые спайки и стриктуры. Могут также развиваться стриктуры пищевода, изъязвления кишечника (что вызывает диарею и мальабсорбцию) и хронический холестаз. Кожные осложнения включают гиперили гипопигментацию (особенно у детей), гипертрофические и келоидные шрамы, хронический зуд, фоточувствительность, гипергидроз [1].

Для того чтобы предсказать смертность у взрослых пациентов, Batuji-Garin et al. предложили систему подсчета очков, назвав ее SCORTEN (Severity-of-illness score for Toxic Epidermal Necrolysis) [10] (таблицы 1, 2).

СИНДРОМ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ

(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS)

Нередко в литературе используют синоним этого заболевания – Drug-induced Hypersensitivity Syndrome.

DRESS представляет собой тяжелую реакцию замедленного типа на лекарственный препарат, которая может включать активацию лимфоцитов, эозинофилию и реактивацию герпесвирусов чело-

Таблица 2. Оценка прогноза смертности по индексу SCORTEN

Количество баллов	Риск смертности, %
0–1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
5 и более	>90

века (HHV, вирус Эпштейн-Барра, HHV 6 или 7 типа и цитомегаловирус). Чаще всего у таких больных имеет место последовательная реактивация HHV-6 и 7, тогда как вирусы Эпштейна-Барра и цитомегаловирус встречаются реже [11–15].

Наиболее часто ассоциируемые с синдромом DRESS лекарственные средства включают: карбамазепин, аллопуринол, фенитоин, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфасалазин, дапсон, пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты, ламотриджин, ванкомицин, миноциклин и изониазид. DRESS-синдром, индуцированный приемом карбамазепина, в разных этнических группах также связывают с различными HLA-локусами. Совместное введение омепразола и фенитоина рассматривают как фактор риска для DRESS-синдрома.

Патогенез DRESS-синдрома связывают с гиперчувствительностью замедленного типа на лекарственное средство и генетическую предрасположенность у восприимчивых лиц. Сниженная активность некоторых метаболизирующих ферментов может привести к накоплению препарата или его метаболитов, которые затем связываются с эндогенными белками и антиген-презентирующими клетками. Другая теория заключается в том, что лекарственные средства или метаболиты связываются с основными комплексами гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) или с рецепторами Т-клеток независимо от пептидов. Вирусная реактивация может возникнуть в результате воздействия препарата или его метаболита непосредственно или на ранней стадии DRESS-синдрома у иммунокомпрометированного пациента.

Из-за дисфункции регуляторных Т-клеток через несколько месяцев или лет после разрешения DRESS-синдрома у таких больных могут развиваться аутоиммунные осложнения. Гистопатологически наличие апоптозных кератиноцитов связано с

осложнениями печени и почек. Чаще всего у больных поражаются кожа и внутренние органы. Симптомы появляются через 2–8 недель после приема лекарственного препарата. Первым признаком, как правило, является высокая температура, которая отмечается у 80–90% пациентов. Зудящая сыпь чаще всего бывает макулопапулезная; реже встречаются пустулы, затем пурпура, инфильтрированные бляшки, волдыри, эксфолиация, экзема и лихеноидные поражения. Отек лица возникает примерно у 3/4 пациентов, у 75% детей встречается лимфаденопатия. В крови повышается уровень эозинофилов (в 50–95% случаев), но отсутствие эозинофилии не исключает диагноз, поэтому некоторые эксперты предпочитают термин «синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности». У большинства пациентов отмечается лейкоцитоз с атипичными лимфоцитами, лимфопения, реже – тромбоцитопения (25% случаев). Повреждение печени происходит у 75–95% пациентов, у 15–40% больных повреждаются почки.

Широкий спектр клинических проявлений и длительный латентный период DRESS-синдрома часто приводит к несвоевременной постановке правильного диагноза. Как правило, у пациентов с лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, лейкоцитозом и повышенными уровнями печеночных ферментов сначала подозревают инфекционное заболевание. Однако отсроченное начало, диффузное макуло-папулезное поражение и часто – отек лица у таких больных, а также характер изменений в периферической крови свидетельствуют в пользу лекарственной аллергии [14].

ЛЕЧЕНИЕ

Кортикостероиды с постепенной отменой в течение примерно 2 месяцев являются основным лечением, особенно для тяжелых случаев. Начальная доза преднизолона – внутрь из расчета 0,5 мг/кг (30–60 мг); внутривенно – метилпреднизолон 40–120 мг/сут. Как и в случаях с ССД/ТЭН, эффект внутривенного иммуноглобулина в литературе описан неоднозначно. Однако у детей все же отмечают быстрое улучшение клинических симптомов через 24–48 часов после его введения в дозе 1–2 г/кг [6]. Циклоспорин был успешно использован в двух случаях с быстрым и устойчивым улучшением после курса в течение 3–7 дней. В случае неэффективности кортикостероидов введение

анти-IL-5 (меполизумаб 100 мг каждые 4 недели) приводило к исчезновению эозинофилии в течение нескольких дней и постепенному исчезновению высыпаний в течение одной недели. Это позволило даже сократить рецидивы заболевания. Прогноз DRESS-синдрома связан со многими осложнениями. Кожные поражения обычно продолжаются 3–4 недели, у 20% пациентов сохраняются клинические симптомы до 3-х месяцев, некоторые нуждаются в долгосрочном гемодиализе. Смертность составляет 4–10%, в основном из-за полиорганной недостаточности. Несмотря на очевидное улучшение других симптомов, у некоторых больных через 3–4 месяца после DRESS-синдрома появляются признаки эозинофильного миокардита; аутоиммунные осложнения включают тиреоидит, диабет 1-го типа, волчанку, ревматоидный артрит, реактивный артрит, алопецию и витилиго. Так, описаны случаи аутоиммунного тиреоидита, развившегося в течение года после DRESS-синдрома у европейских пациентов, у которых, по-видимому, это было связано с реактивацией HHV-6. У 3% выживших больных из Японии и Тайваня в течение нескольких месяцев после разрешения DRESS развился фульминантный сахарный диабет 1-го типа.

ОСТРЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКЗАНТЕМАТОЗНЫЙ ПУСТУЛЛЕЗ (AGEP)

AGEP развивается наиболее часто как следствие лечения бета-лактамами пенициллинами. Были также описаны случаи AGEP после приема тербинафина [14], омепразола и целекоксиба [16, 17].

Это своеобразная реакция на лекарство, которая проявляется в виде распространенных мелких эпидермальных пустул, напоминающих генерализованный пустулезный псориаз. Иногда наблюдаются повышение температуры, озноб, нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови. Реакция может развиваться через некоторое время от начала приема лекарственного препарата (от 1 часа до 25 дней) [17].

ЛЕЧЕНИЕ

Отменяют прием предполагаемого препарата, при легкой степени кожного поражения назначают наружные кортикостероиды 1–2 раза в день (например, клобетазола пропионат) [15], а при вторичном инфицировании кожи – дезинфицирующие растворы или увлажняющие лосьоны в

фазе десквамации [1]. Системные стероиды назначают в тяжелых случаях, но нет доказательств, что они уменьшают продолжительность заболевания. Напротив, ряд авторов считает, что топические стероиды следует рассматривать как препараты первой линии, поскольку сами системные стероиды могут иногда вызывать генерализованный пустулез [17].

Кожные поражения обычно разрешаются в течение двух недель, однако некоторые пациенты с тяжелым заболеванием могут нуждаться в интенсивной терапии [17]. Описаны редкие случаи рецидивирующего AGEP, в основном после приема бета-лактамов антибиотиков, омепразола.

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

Буллезный пемфигоид – это прежде всего аутоиммунное расстройство, которое поражает людей пожилого возраста. Лекарственно-индуцированный буллезный пемфигоид может развиваться после перорального или местного назначения лекарственного средства. Этот вариант крайне редко встречается у детей, и в целом его трудно дифференцировать клинически с классической аутоиммунной формой заболевания. Кожные зудящие высыпания могут появляться через несколько месяцев после начала приема лекарственного препарата [1].

В заключение приводим основные клинико-лабораторные признаки, наиболее характерные для лекарственной аллергии, протекающей с кожными поражениями (таблица 3) [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarado S.D., Munoz-Mendoza D., Bahna S. High-risk drug rashes // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.anaai.2018.05.022
2. Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a burn unit: A 15-year experience / M. McCullough, M. Burg, E. Lin. et al. // *Burns.* 2017. Vol. 43. P. 200–205.
3. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiformemajus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study / A. Auquier-Dunant, M. Mockenhaupt, L. Naldi et al. // *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 138. P. 1019–1024.
4. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: A multicenter study / D.E. Misirliglu, H.

Таблица 3. *Клинико-лабораторные признаки некоторых форм лекарственной аллергии с поражением кожи*

Болезнь	Морфологически	Латентный период	Симптомы	Вовлечение других систем	Лабораторные данные	Гистологически	Длительность
ССД	Эпидермальный некроз <10% площади поражения	1–3 недели	Недомогание, головная боль, боль в глазах, фарингит, миалгия	Инфекции (например пневмония, бактериемия), дыхательная недостаточность, шок	Возможны лейкоцитоз, повышение СРБ и СОЭ	Некроз кератиноцитов и субэпидермальные буллы	2–3 недели
ТЭН	Эпидермальный некроз >30% площади поражения						
DRESS	Полиморфная сыпь	2–8 недель	Температура, лимфаденопатия, зуд кожи	Повреждение печени и почек	Эозинофилия в 50–95%, атипичные лимфоциты	Гетерогенный неспецифический, лимфоцитарный инфильтрат	3–4 недели с алопецией
	Макуло-папулезная сыпь на >50% площади поражения						
MDH	Каждая реакция различается, но часто похожа на DRESS	От 3 дней до года после первоначальной реакции	Переменные в зависимости от проявления реакции	Повреждение печени, нефрит, панкреатит	Повышение ферментов печени, эозинофилия, лимфоцитоз, агранулоцитоз	Зависит от проявлений реакций	Вариабельная
AGEP	Пустулы размером с булавочную головку на эритематозном, отечном фоне	В течение 48 часов	Жжение или зуд	Лимфаденопатия, повреждение печени, почек, дыхательная недостаточность, нейтропения	Лейкоцитоз, нейтрофилия, эозинофилия, повышение СРБ	Пустулы (внутрироговичные, подкорнеальные и/или внутриэпидермальные)	До 2 недель
TTP	Нарушение функции ЦНС, почек и других органов; пурпура и некрозы мягких тканей	1–2 недели	Бледность, желтуха, петехии. Изменения психического статуса, переходящие ишемические атаки и др. Органомегалия не характерна.	Всегда	Тромбоцитопения, анемия, высокий креатинин. Коагулограмма, включая Д-димер, мало изменена.	Биопсия обычно не требуется. При гистологическом исследовании – тромбы в сосудах (белый сгусток). Наиболее заметны в почках и ЦНС.	2–4 недели

Сокращения: AGEP – острый генерализованный экзантематозный пустулез; СРБ – С-реактивный белок; DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; MDH – синдром множественной лекарственной гиперчувствительности; ССД – синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ТТР – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

- Güvenir, S. Bahceci et al. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. № 5. P. 757–763.
5. Kuyucu S., Caubet J.-C. Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. № 6. P. 1879–1891.
 6. Successful Intravenous Immunoglobulin Treatment in Pediatric Severe DRESS Syndrome / N. Marcus, K. Smuel, N. Almog et al. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. № 6. P. 1238–1242.
 7. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. / Q.Y. Zhu, L. Ma, X.Q. Luo et al. // *J. Burn Care. Res.* 2012. Vol. 33. P. 295–308.
 8. Retrospective review of Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine / M.G. Kirchhof, M.A. Miliszewski, S. Sikora et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. P. 941–947.
 9. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Zimmermann, P. Sekula, M. Venhoff et al. // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153. P. 514–522.
 10. SCORTEN: a Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis / S. Bastuji-Garin, N. Fouchard, M. Bertocchi et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 115. P. 149–153.
 11. Pereira F.A., Mudgil A., Rosmarin D.M. Toxic epidermal necrolysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. P. 181–200.
 12. Fromowitz J., Ramos-Caro F. Flowers F.P. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome // *Int. J. Dermatol.* 2007. Vol. 46. P. 1092–1094.
 13. Sultan Sh., Sameem F., Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients // *Int. J. Dermatol.* 2015. Vol. 54. P. 537–542.
 14. Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features / F. Tétart, D. Picard, B. Janela et al. // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150. P. 206–207.
 15. Cho Y.T., Yang C.W., Chu C.Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System // *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Jun; 18(6): 1243. doi: 10.3390/ijms18061243 исправила=все было правильно, добавила doi
 16. Rapid Involution of Pustules during Topical Steroid Treatment of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis / C. Kley, C. Murer, J.T. Maul et al. // *Case Rep. Dermatol.* 2017. № 9. P. 135–139.
 17. Thienwibul C., Vachiramon V., Chanprapaph K. Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis // *Dermatol. Res. Pract.* 2015. 2015:260928. doi: 10.1155/2015/260928. ■

СЫПИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ: АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.В. Тарасова

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

Сыпи являются одной из наиболее частых причин обращаемости к врачу. Они представляют собой клинико-морфологические изменения кожи (экзантемы) и слизистых оболочек (энантемы), развивающиеся под влиянием разнообразных эндогенных и экзогенных факторов. Морфологическими элементами сыпи являются высыпания различного характера, подразделяющиеся на первичные (пятно, волдырь, пузырь, гнойничок, узелок, бугорок) и вторичные (гипо- и гиперпигментации, трещина, чешуйка, эрозия, язва, корочка, рубец). В статье приведены причины и клинические особенности некоторых аллергических и неаллергических болезней, сопровождающихся сыпью, предложен алгоритм их дифференциальной диагностики на основе клинической оценки морфологических элементов, результатов лабораторных исследований и данных эпидемиологического анамнеза.

Ключевые слова: экзантемы, энантемы, первичные и вторичные морфологические элементы сыпи, инфекционные болезни, аллергические болезни, системные болезни, дифференциальная диагностика.