

УДК 616.5-002.1

**СИНДРОМ СТИВЕНСА – ДЖОНСОНА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Баранова Алла Викторовна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Статья посвящена одному из тяжелых токсико-аллергических заболеваний – синдрому Стивенса – Джонсона; рассмотрена вариабельность его протекания, а также подтверждена актуальность современной диагностики, лечения и профилактики этого состояния.

Ключевые слова: СИНДРОМ СТИВЕНСА – ДЖОНСОНА, ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ

UDC 616.5-002.1

**STEVEN-JOHNSON SYNDROME
(CLINIC CASE)**

Baranova Alla Viktorovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia*

The study devoted to severe toxic-allergic disease – Steven – Johnson syndrome. The variability of clinical course, modern diagnostics, treatment and prophylaxis of the disease were discussed.

Key words: STEVEN-JOHNSON SYNDROME,
TOXIC-ALLERGIC REACTION

В 1922 г. два американских врача – Стивенс и Джонсон описали острый кожно-слизистый синдром у двух подростков. Это заболевание сопровождалось типичными признаками (тяжелым гнойным конъюнктивитом, тяжелым стоматитом с обширным некрозом слизистой оболочки и кожной сыпью). Это тяжелое заболевание кожи и слизистых с редкими случаями смертельных исходов получило название синдром Стивенса – Джонсона.

Синдром Стивенса – Джонсона – тяжелая системная аллергическая реакция замедленного типа (иммунокомплексная), при которой ярко выражен синдром интоксикации, поражения кожи и слизистых оболочек.

В основе развития процесса лежат токсико-аллергические реакции.

В настоящее время известны четыре категории причин, вызывающих развитие синдрома Стивенса – Джонсона:

1. *Лекарственные средства.* Острая токсико-аллергическая реакция возникает в ответ на введение в организм даже терапевтической дозы медицинского препарата. Среди них наиболее распространены следующие причинно-значимые лекарства: антибиотики (лидирует пенициллиновый ряд) – 55 % , нестероидные противовоспалительные препараты – 25 %; сульфаниламиды – 10 %; витамины и другие препараты, влияющие на метаболизм – 8 %; местные анестетики – 6 %; другие группы препаратов (противоэпилептические (карбамазепин), барбитураты, вакцины, а также героин) – до 18 % случаев.

2. *Инфекции.* Выделяют инфекционно-аллергическую форму заболевания, обусловленную взаимосвязью с вирусами (герпес, СПИД, грипп, гепатит и пр.); микоплазмами, риккетсиями, различными бактериальными возбудителями (стрептококк, коринебактерии дифтерии, микобактерии и др.), грибковыми и протозойными инфекциями.

3. *Онкологические заболевания* также могут привести к возникновению тяжелой формы токсико-аллергического заболевания.

4. *Идиопатический синдром Стивенса – Джонсона* диагностируется в 25–50 % случаев, при этом причину его развития установить не удается.

Известные факты убедительно свидетельствуют о том, что синдром Стивенса – Джонсона связан с нарушенной способностью организма обезвреживать реактивные промежуточные лекарственные метаболиты. Предполагается также наследственная предрасположенность к развитию синдрома Стивенса – Джонсона, выражающаяся в подавлении факторов естественной резистентности, Т-клеточном иммунодефиците и в увеличении в периферической крови количества В-лимфоцитов.

Синдром Стивенса – Джонсона чаще возникает у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет, однако его описание встречается и у трехмесячных младенцев. У мужчин синдром Стивенса – Джонсона встречается в два раза чаще, чем у женщин.

Как правило (в 85 % случаев), заболевание начинается с проявлений инфекции верхних дыхательных путей. Продромальный гриппоподобный период длится от 1 до 14 дней и характеризуется лихорадкой, общей слабостью, болью в горле, головной болью, артралгией, иногда сопровождается рвотой и диареей. Поражение кожи и слизистых развивается стремительно, обычно через 4–6 дней, оно может быть любой локализации. Однако наиболее характерны симметричные высыпания на разгибательных поверхностях предплечий, голеней, тыла кистей и стоп, лице, половых органах, на слизистых оболочках. Появляются отечные, четко отграниченные, уплощенные папулы красно-розового цвета округлой формы, диаметром от нескольких миллиметров до 2–5 см. Они имеют две зоны: внутреннюю (серовато-синюшного цвета, иногда с пузырьком в центре, наполненным серозным или геморрагическим содержимым) и наружную (красного цвета). На губах, щеках, небе возникают разлитая эритема, пузыри, эрозивные участки, покрытые желтовато-серым налетом. После вскрытия крупных пузырей на коже и слизистых оболочках образуются

сплошные кровотокающие болезненные очаги, при этом губы и десны становятся опухшими, болезненными, с геморрагическими корками. Высыпания сопровождаются жжением и зудом. Эрозивные поражения слизистых урогенитального тракта могут осложняться стриктурами уретры у мужчин, кровотечениями из мочевого пузыря и вульвовагинитами у женщин. При поражении глаз наблюдаются блефароконъюнктивит, иридоциклит, которые могут привести к потере зрения. В редких случаях развиваются бронхиолиты, колиты, проктиты. Из общих симптомов характерны лихорадка, головная боль и боль в суставах.

Летальные случаи при синдроме Стивенса – Джонсона составляют 3–15 %.

Приведенное ниже описание клинического случая позволяет оценить тяжесть течения синдрома Стивенса – Джонсона, необходимость своевременного и грамотного сбора анамнеза, а также значимость проведения элиминационных мероприятий.

Клинический случай

Пациент Н., 1987 года рождения, обратился в консультативный центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара 27.03.2014 с жалобами на общую слабость, субфебрильную температуру, множественные болезненные раны в полости рта и на губах, чувство жжения в этой области.

Пациент заболел в середине сентября 2013 г., при этом отмечались симптомы острого респираторного заболевания (ОРЗ), появление пузырьковой сыпи на губах, оцененной им как герпес. Он принимал препарат терафлю для облегчения симптомов ОРЗ. Через 7 дней на губах вновь появились пузырьки, и в течение суток образовались эрозии, покрытые желто-серым налетом, после вскрытия которых образовались кровотокающие раны на всей поверхности губ, а также зуд и покраснение

головки полового члена. С 21.09 по 11.10.2013 он был госпитализирован в ККВД с диагнозом: синдром Стивенса – Джонсона, где была начата гормонотерапия. Пациент продолжал лечение амбулаторно: по 8 таблеток преднизолона в сутки с постепенным уменьшением дозы. В декабре 2013 г. закончил курс преднизолона.

В январе 2014 г. состояние пациента вновь ухудшилось, появились мокнущие раны на половом члене. Его госпитализировали в КВД с 14.01 по 11.02.2014. с диагнозом: микробная экзема гениталий. Хронический геморрой. Синдром гипопроотеинемии. Состояние оставалось тяжелым. 25.02.2014 он обратился к хирургу в Сити-Клиник. В результате был выставлен диагноз: Инфицированная некротическая рана головки полового члена, проведены: первичная хирургическая обработка, антибактериальная терапия (таваник). Состояние улучшилось, рана очистилась.

С 21 марта 2014 г. у пациента вновь появились зуд, отечность губ, на следующий день – отек слизистой полости рта, пузырьки на губах, с последующим образованием язвочек.

Наличие профессиональных вредностей: работа на стройке связана с переохлаждениями.

Вредные привычки: курил с 10 лет, выкуривал одну пачку в день, в последнее время не может курить в связи с массивным поражением губ и слизистой полости рта.

У пациента с детства отмечалась пищевая аллергия.

Семейный анамнез: у бабушки и дедушки по отцу – лейкоз.

Семейный аллергоанамнез – не отягощен.

При осмотре: кожные покровы сухие, преимущественно, на локтях, коленях, за ушами. На красной кайме и слизистой оболочке губ, щек, неба обнаружены множественные эритематозные пузырьки 0,3–0,7 см в диаметре, эрозии, покрытые желто-серым налетом, кровоточащие ранки 0,3–0,5 см в диаметре, геморрагические корочки. Язык «географический».

Подчелюстные, передне- и заднешейные лимфоузлы составляют 0,5×0,7 см, единичные, подвижные, умеренно болезненные при пальпации.

14.04.2014 пациент на осмотре у инфекциониста жаловался на слабость, утомляемость. Температура тела выше 37 °С не поднималась. С 01.04.2014 вновь появились высыпания во рту. Консультирован стоматологом: рекомендованы курс лечения имудонем и полоскание слизистой полости рта. На фоне проводимого лечения проявления стоматита немного уменьшились. Пациент консультирован стоматологом неоднократно, применялось лечение местными антисептиками, антибактериальными, противогрибковыми препаратами.

При осмотре у пациента обнаружены множественные пустулезные высыпания на коже нижних конечностей, единичные пустулезные высыпания в области шеи.

При обследовании получены следующие лабораторные данные от 2.04.2014: ТОХО IgM отр., IgG 53,7 (ОП кр. 1,6) , HSV IgM отр., IgG 0,293 (ОП кр. 0,205), CMV IgM отр., IgG 180,6 (ОП кр. 6,0). В общем анализе крови (ОАК) лимфоцитоз – до 44,7 %, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 66,3 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 39,56 Ед/л.

Диагноз: Хроническая приобретенная HSV-инфекция, герпетический стоматит, реконвалесцентный период? Инфицированность ТОХО. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) с латентным течением.

В лабораторных данных от 21.04.2014: антитела (АТ) к ВИЧ отрицательные, полимеразная цепная реакция (ПЦР) – соскоб со слизистой полости рта на ДНК CMV, HSV отрицательный. Анализ крови, мочи пациент не сдавал.

Заключение инфекциониста от 25.04.2014: Хроническая приобретенная HSV-инфекция, латентное течение. Инфицированность ТОХО. Приобретенная ЦМВИ, латентное течение. К лечению добавили

ладастен – по 1 таблетке 3 раза в день, 1 месяц.

Иммунограмма от 28.04.2014: умеренный лимфоцитоз (преимущественно, за счет В-лимфоцитов, Т-лимфопения), снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) за счёт супрессии; фагоцитоз: значительное уменьшение процента переваривания на фоне высокого фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), индекса переваривания (ИП).

Заключение иммунолога от 05.05.2014: иммунодефицитное состояние (ИДС) вторичное, комбинированное, обусловленное дефектами клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. Инфекционно-аллергический синдром.

За период 1.04–7.05.2014 пациент получал курсовое лечение в аллергоцентре поликлиники СКАЛ. Состояние в динамике с выраженным улучшением. Температура больше не поднималась. При выписке больного кожные покровы и видимые слизистые были чистые.

Рекомендовано: длительно соблюдать гипоаллергенную диету, придерживаться гипоаллергенного быта, избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно парацетамола.

Обсуждение

Современными исследователями показано, что достаточно часто (в 25 % случаев) развитие синдрома Стивенса – Джонсона провоцирует применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Все больше появляется доказательств того, что синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются двумя крайними по диапазону тяжелыми эпидермолитическими побочными кожными лекарственными реакциями, отличающимися только степенью отслойки кожи.

Синдром Стивенса – Джонсона и ТЭН являются редкими заболеваниями с годовым коэффициентом заболеваемости 1,2–6 и 0,4–1,2

на 1 млн населения, соответственно. На сегодняшний день установлено, что более 100 лекарственных средств связаны с развитием синдрома Стивенса – Джонсона. При этом сообщается, что риск развития этого синдрома самый высокий в течение начальной недели (начальных недель) лечения. К тому же наиболее вероятно, что лекарственные реакции и смертельный исход вызывает действие лекарств с длительным периодом полураспада, по сравнению со средствами с коротким периодом полураспада, даже если они химически родственны.

Предполагаемый патогенез должен привлечь во внимание редкость этой реакции и участие специфических типов лекарств. Убедительные факты наводят на мысль, что синдром Стивенса – Джонсона связан с нарушенной способностью обезвреживать реактивные промежуточные лекарственные метаболиты. Полагают, что они инициируются иммунным ответом на антигенный комплекс, сформированный реакцией таких метаболитов с определенными тканями хозяина. Генетическая восприимчивость также, возможно, играет определенную роль в развитии этого синдрома.

Типичный интервал между началом лекарственной терапии и синдромом Стивенса – Джонсона занимает 1–3 недели, предполагая период сенсibilизации и обеспечивая дополнительную поддержку иммунной системы для участия в патогенезе. Этот период значительно укорачивается у больных, которые, к сожалению, подвергаются повторному воздействию лекарства, которое привело к развитию синдрома Стивенса – Джонсона.

В вышеописанном клиническом случае проявления синдрома Стивенса – Джонсона развились на 7-й день от начала применения нестероидного противовоспалительного препарата – НПВП (терафлю, основное действующее вещество – парацетамол).

Клиническая картина синдрома Стивенса – Джонсона предполагает возникновение эритемы и эрозий на слизистых оболочках щек и половых

органов более чем у 90 % больных. Кожные высыпания обычно болезненны, особенно эрозии слизистых. Дополнительными общими проявлениями являются лихорадка, лимфаденопатия, гепатит и цитопении.

В вышеприведенном клиническом случае пациент принимал кортикостероиды. Однако это привело к кратковременному облегчению состояния с последующими тяжелыми бактериальными и грибковыми осложнениями (инфицированная некротическая рана головки полового члена, длительно протекающий тяжелый кандидозный стоматит).

Вышеописанный синдром является сложным случаем в практике врача, в связи с тем, что в настоящее время полностью не установлены точные этиологические факторы и патогенетические механизмы его развития.

Установить точный диагноз на раннем сроке заболевания очень непросто. При этом осложняет его дальнейшее течение и прогноз сходства клинических симптомов с проявлениями острого респираторного заболевания, которое пациент самостоятельно «лечил» препаратом, содержащим парацетамол.

Оптимальная медицинская тактика ведения синдрома Стивенса – Джонсона требует ранней диагностики, немедленной отмены причинно-значимого лекарства, поддерживающего и специфического лечения.

Таким образом, перечень лекарств больного с синдромом Стивенса – Джонсона должен сокращаться до абсолютного минимума, необходимо проводить соответствующие замены препаратов и отдавать предпочтение лекарствам с коротким периодом полураспада.

Поддерживающее лечение синдрома Стивенса – Джонсона аналогично применяемому при тяжелых термических ожогах и направлено на уменьшение случаев осложнений, являющихся главной причиной смертности.

Основная терапевтическая задача при синдроме Стивенса –

Джонсона – исключить повторное воздействие на организм аллергена. Проводятся неспецифическая дезинтоксикация и коррекция гиповолемии, прилагается максимум усилий для предотвращения появления осложнений. Отменяются все лекарственные курсы, принимаемые пациентом в течение предшествующего заболеванию месяца. Прием всех лекарств максимально ограничивается до необходимых пациенту по жизненным показаниям. Больного следует поместить в изолированную палату, в которой создаются стерильные условия с целью предотвращения госпитальных инфекций, а также профилактики бактериальных осложнений.

Пациенту назначается строгая гипоаллергенная диета. После каждого приема пищи рекомендуется полоскание полости рта антисептическими растворами.

По-прежнему существует полемика относительно использования системных кортикостероидов для спектра синдрома Стивенса – Джонсона и ТЭН. Современные тенденции в применении циклоспорина и внутривенного иммуноглобулина для этих больных уменьшили некоторую остроту данной дискуссии. В ряде исследований поддерживается стандартная глюкокортикостероидная терапия, однако большинство исследований предпочтение отдают стандартному лечению в рамках ожогового центра в отсутствие глюкокортикостероидной терапии. В этих исследованиях сообщают о более высоком уровне смертности, особенно от сепсиса, у больных, леченных кортикостероидами, по сравнению с больными, которых лечили в ожоговых центрах без применения глюкокортикоидов.

Сторонники стандартного использования системных кортикостероидов предполагают, что для больных синдромом Стивенса – Джонсона и ТЭН применение данных препаратов в начальной стадии и в течение болезни (до значительной отслойки кожи) с последующим быстрым снижением может быть успешным и даже жизнеспасающим.

После того как наблюдается распространенная отслойка, риск инфекции, несомненно, перевешивает возможную пользу кортикостероидов. Важно, чтобы лекарственные и инфекционные провокаторы были установлены и удалены, если это возможно.

Напомним, что назначение антибиотиков пенициллиновой группы, равно как и применение витаминов для пациентов с синдромом Стивенса – Джонсона противопоказано.

С целью профилактики возможных рецидивов рекомендуется продолжать соблюдать гипоаллергенную диету, придерживаться гипоаллергенного быта для восстановления баланса в организме пациента. Важно дать правильные рекомендации больному, в которых врач должен объяснить пациенту, как важно при любой госпитализации оповещать медицинский персонал об имеющейся предрасположенности к аллергической реакции на некоторые медикаменты. Люди с синдромом Стивенса – Джонсона не должны начинать прием нового лекарственного средства без консультации со своим лечащим врачом, так как приступ аллергической реакции могут вызвать различные препараты, относящиеся к одной химической группе.

Профилактика развития лекарственной аллергии включает соблюдение следующих правил:

- следует проводить тщательный сбор и анализ фармакологического анамнеза;
- на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты следует указывать лекарство, вызывающее аллергию;
- нельзя назначать лекарственное средство (и комбинированные препараты, его содержащие), которое ранее вызывало аллергическую реакцию;
- не следует назначать лекарственное средство, относящееся к одной химической группе с лекарством-аллергеном, учитывая возможность

развития перекрестной аллергии;

- необходимо избегать одновременного назначения многих медикаментов;

- следует строго соблюдать инструкцию по методике введения лекарственного средства.

- важно назначать дозы лекарственных средств в соответствии с возрастом, массой тела больного и учетом сопутствующей патологии;

- не рекомендуется назначать лекарственные средства, обладающие свойствами гистаминолиберации (парацетамол, вальпромид, вальпроевая кислота, нейролептики фенотиазинового ряда, лекарства пиразолонового ряда, препараты солей золота и др.), пациентам, страдающим заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и обмена веществ.

Таким образом, синдром Стивенса – Джонсона является серьезным заболеванием, требующим ранней диагностики, госпитализации больного, тщательного ухода и наблюдения, применения рациональной медикаментозной терапии.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология / под ред А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России, 2011.
2. *Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В.* Крапивница. Дерматозы / под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: СОТИС, 2000.
3. *Верткин А. Л., Дадыкина А. В.* Синдром Стивенса – Джонсона // Лечащий врач. – 2015. – № 4(06).
4. *Григорьев Д. В.* Многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса – Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы // РМЖ. – 2015. – № 1073.
5. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2005.
6. *Коен С.* Механизмы иммунопатологии; пер. с англ. – М.: Медицина, 1983.
7. *Рахманова А. Г., Неверов В. А.* Руководство для врачей общей практики. – СПб.: Медицина, 1995.
8. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и ее дефекты. – СПб.: НТФФ «Полисан», 1998.
9. *Hurwitz S.* Erythema multiforme: a review of its characteristics, diagnostic criteria, and management // *Pediatr. Rev.* 1990, 11:7.