

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ СТИВЕНА-ДЖОНСОНА**

Москва - 2013

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Синдром Стивена-Джонсона»:

1. Заславский Денис Владимирович – профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
2. Горланов Игорь Александрович заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L51.1**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Стивенса–Джонсона – тяжелая форма буллезной многоформной экссудативной эритемы, сопровождающаяся отслойкой эпидермиса на площади до 10% поверхности тела, с поражением слизистых оболочек.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее часто синдром Стивенса–Джонсона развивается при приеме лекарственных препаратов, однако в некоторых случаях причину заболевания не удается выяснить. Среди лекарственных препаратов, при приеме которых чаще развивается синдром Стивенса–Джонсона, выделяют: сульфаниламиды, аллопуринол, фенитонин, карбамазепин, фенибутазол, пироксикам, хлормазанон, тиацетон, аминопенициллины. Реже развитию синдрома способствует прием цефалоспоринов, фторхинолонов, ванкомицина, рифампицина, этамбутола, теноксикама, тиапрофеновой кислоты, диклофенака, сулиндака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, тиабендазола.

Заболеваемость оценивается как 1-6 на миллион человек. Может возникать в любом возрасте, опасность заболевания возрастает после 40 лет. Данные по соотношению мужчин и женщин среди заболевших противоречивы, но большинство исследователей отмечают преобладание патологии у лиц мужского пола. Регистрируется сезонный подъем заболеваемости зимой и ранней весной. К группе повышенного риска относятся пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, онкологическими заболеваниями. Чем старше возраст пациента, чем серьезнее сопутствующее заболевание и чем обширнее поражение кожи, тем хуже прогноз. Смертность составляет от 5-12%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При синдроме Стивенса–Джонсона отмечается поражение слизистых оболочек как минимум двух органов, площадь поражения достигает не более 10% всего кожного покрова.

Синдром Стивенса–Джонсона развивается остро, поражение кожи и слизистых оболочек сопровождается тяжелыми общими расстройствами: высокой температурой тела (38...40°C), головной болью, коматозным состоянием, диспепсическими явлениями и др.

Высыпания при синдроме Стивенса–Джонсона локализуются преимущественно на коже лица и туловища и характеризуются появлением множественных полиморфных высыпаний в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, пузырьков, мишеневидных очагов. Очень быстро (в течение нескольких часов) на этих местах формируются пузыри размером до ладони взрослого и больше; сливаясь, они могут достигать гигантских размеров. Покрышки пузырей сравнительно легко разрушаются (положительный симптом Никольского), образуя обширные, ярко-красные, эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрывок пузырей («эпидермальный воротник»).

Иногда на коже ладоней и стоп появляются округлые темно-красные пятна с геморрагическим компонентом.

Наиболее тяжелое поражение наблюдается на слизистых оболочках полости рта, носа, половых органов, на красной кайме губ и в перианальной области, где появляются пузыри, которые быстро вскрываются, обнажая обширные, резко болезненные эрозии, покрытые сероватым фибринозным налетом. На красной кайме губ часто образуются толстые буро-коричневые геморрагические корки. При поражении глаз наблюдается блефароконъюнктивит, возникает риск развития язвы роговицы и увеита. Пациенты предъявляют жалобы на боль, жжение, повышенную чувствительность при глотании, парестезии, тревожность, светобоязнь, болезненное мочеиспускание, отказываются от приема пищи.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз синдрома Стивенса–Джонсона основывается на результатах анамнеза заболевания и характерной клинической картине.

При проведении клинического анализа крови выявляется анемия, лимфопения, эозинофилия (редко); нейтропения является неблагоприятным прогностическим признаком.

При необходимости проводят *гистологическое исследование* биоптата кожи. При гистологическом исследовании наблюдаются некроз всех слоев эпидермиса, образование щели над базальной мембраной, отслойка эпидермиса, в дерме воспалительная инфильтрация выражена незначительно или отсутствует.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром Стивенса–Джонсона следует дифференцировать с вульгарной пузырчаткой, синдромом стафилококковой ошпаренной кожи, токсическим эпидермальным некролизом (синдромом Лайелла), для которого характерна отслойка эпидермиса более чем 30% поверхности тела; реакцией

«трансплантат против хозяина», многоформной экссудативной эритемой, скарлатиной, термическим ожогом. фототоксической реакцией, эксфолиативной эритродермией, фиксированной токсидермией.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Как можно более быстрая идентификация и отмена причинного препарата (препаратов) и поддерживающая терапия с сохранением гемодинамического равновесия. Профилактика осложнений. Специфическое лечение направленное на иммунологические и цитотоксические механизмы.

Общие замечания по терапии

При выявлении синдрома Стивенса-Джонсона, врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение.

Немедленная отмена приема препарата, спровоцировавшего развитие синдрома Стивенса-Джонсона, увеличивает выживаемость при коротком периоде его полувыведения. В сомнительных случаях следует отменить прием всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми, и в особенности тех, прием которых был начат в течение последних 8 недель.

Схемы лечения

Системная терапия

1. *Глюкокортикостероидные препараты системного действия:*

- преднизолон (В) 50–80 мг в сутки внутримышечно или внутривенно [1] или
- дексаметазон (В) 7–10 мг в сутки внутримышечно или внутривенно [2].

2. *Инфузионная терапия (допустимо чередование различных схем):*

- калия хлорид + натрия хлорид + магния хлорид (С) 400,0 мл внутривенно капельно, на курс 5–10 вливаний
- или
- натрия хлорид 0,9% (С) 400 мл внутривенно капельно на курс 5–10 вливаний
- или
- кальция глюконат 10% (С) 10 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 8–10 дней;
- тиосульфат натрия 30% (С) 10 мл 1 раз в сутки внутривенно на курс 8–10 вливаний.

Также является оправданным проведение процедур гемосорбции, плазмафереза (С) [3].

3. При возникновении инфекционных осложнений назначают *антибактериальные препараты* с учетом выделенного возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам и тяжести клинических проявлений.

Наружная терапия заключается в тщательном уходе и обработке кожных покровов путем очищения, удаления некротической ткани. Однако не следует проводить обширное и агрессивное удаление некротически измененного эпидермиса, поскольку поверхностный некроз не является преградой для реэпителизации, и может ускорять пролиферацию стволовых клеток посредством воспалительных цитокинов.

Для наружной терапии используют растворы антисептических препаратов (D): раствор перекиси водорода 1%, раствор хлоргексидина 0,06%, раствор перманганата калия (D).

Для обработки эрозий применяют анилиновые красители (D): метиленовый синий, фукорцин, бриллиантовый зеленый.

При поражении глаз требуется консультация офтальмолога. В острую фазу каждые два часа применяют препараты искусственной слезы, глазные капли с антибиотиками или с антисептиками, наружно применяют эритромициновую мазь (C). Требуется механическая деструкция ранних синехий в случае их формирования.

При поражении слизистой оболочки полости рта необходимы полоскания несколько раз в день антисептическими (хлоргексидин, мирамистин) или противогрибковыми (клотримазол) растворами.

Особые ситуации

Лечение детей

Требует интенсивного междисциплинарного взаимодействия педиатров, дерматологов, офтальмологов, хирургов. Контроль за жидкостным балансом, электролитами, температурой и артериальным давлением.

Асептическое вскрытие еще упругих пузырей (покрышку оставляют на месте)

Микробиологический мониторинг очагов на коже и слизистых

Уход за глазами и полостью рта

Антисептические мероприятия

Для обработки эрозий у детей применяют анилиновые красители без спирта: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый

Неадгезивные раневые повязки

Помещение больного на специальный матрац

Адекватная обезболивающая терапия

Осторожная лечебная гимнастика для предупреждения контрактур

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- предупреждение развития рецидивов.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика синдрома Стивенса–Джонсона заключается в исключении лекарственных препаратов, вызвавших данное заболевание. Рекомендуется носить опознавательный браслет с указанием конкретных лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Fine JD: Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med.* 333:1475-1484 1995
2. Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 87:144-148 2007
3. Kamanbroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetski BM: Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 121:1548-1549 1985