

Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке

Воробьева Л.Д.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹,
Белоусова Т.А.², Лопатина Н.Е.¹, Сажина Е.Г.¹, Серикова Г.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра кожных и венерических болезней, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева;
evagolland@gmail.com

Contact: Lyubov Vorobyeva;
evagolland@gmail.com

Поступила 21.06.18

Долгое время считали, что токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — это тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. Однако в конце 70-х годов прошлого века были впервые описаны кожные изменения при системной красной волчанке (СКВ) в виде ТЭН. В настоящее время в англоязычной литературе опубликованы сообщения о 30 случаях такого поражения при СКВ. Нами представлено клиническое наблюдение ТЭН как непосредственного проявления СКВ; впервые в отечественной клинической практике при данном состоянии описан положительный опыт применения не только внутривенного иммуноглобулина, но и ритуксимаба с хорошим терапевтическим эффектом.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз; системная красная волчанка; клиническое наблюдение; внутривенный иммуноглобулин; ритуксимаб.

Для ссылки: Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):785-790.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AS A VARIANT OF SEVERE SKIN LESIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Vorobyeva L.D.¹, Aseeva E.A.¹, Solovyev S.K.¹, Belousova T.A.², Lopatina N.E.¹, Sazhina E.G.¹, Serikova G.V.¹

Toxic epidermal necrolysis (TEN) has been long believed to be the most severe manifestation of drug allergy. However, cutaneous changes as TEN in systemic lupus erythematosus (SLE) were first described in the late 1970s. As of now, the English-language literature published reports of 30 cases of such lesions in SLE. This paper describes a clinical case of TEN as a direct manifestation of SLE; the positive experience has been first depicted in using not only intravenous immunoglobulin, but also rituximab with a good therapeutic effect in Russian clinical practice.

Keywords: toxic epidermal necrolysis; systemic lupus erythematosus; clinical case; intravenous immunoglobulin; rituximab.

For reference: Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Toxic epidermal necrolysis as a variant of severe skin lesions in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):785-790 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-785-790

В своей практике врач-ревматолог очень часто сталкивается с необходимостью проведения дифференциальной диагностики различных поражений кожи. Действительно, псориаз и псориатический артрит, системная склеродермия, васкулиты и системная красная волчанка (СКВ) требуют от ревматолога определенных дерматологических знаний. Одними из тяжелых заболеваний, потенциально опасных для жизни пациента любого возраста, являются синдром Стивенса–Джонсона (СДС) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), известный в литературе как синдром Лайелла. По некоторым данным, от СДС погибает до 5% пациентов, среди больных ТЭН летальность в некоторых случаях может достигать 50% [1, 2]. До настоящего времени нет четкого понимания, выступают ли эти синдромы проявлением одной болезни или разных патологических состояний. Первым был описан в литературе в 1866 г. F. Hebra и соавт. СДС, который вначале рассматривался как крайне тяжелый вариант многоформной эритемы, а через 50 лет получил свое нынешнее название. Проявление

ТЭН впервые изложены в работе А. Lyell (1956), в связи с чем ТЭН получил название синдрома Лайелла [3]. Долгое время считали, что ТЭН — тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. По современной номенклатуре терминов, вышеназванные синдромы объединяются в общую нозологию, известную в литературе под названием «синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз» (СДС–ТЭН) [4]. Основопологающий критерий современной классификации СДС–ТЭН — размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности кожи пациента (в процентах). Соответственно выделяют три формы (клинических варианта) заболевания: 1) СДС (или малая форма ТЭН) — отслойка 1–10% эпидермиса с преимущественным поражением верхних и нижних конечностей; 2) промежуточная форма, или overlap, — отслойка эпидермиса захватывает 10–30% поверхности кожи; 3) ТЭН — отслойка эпидермиса >30% поверхности кожи (поражение туловища, верхних и нижних конечностей и слизистых оболочек) [5].

Провоцирующими факторами развития СДС–ТЭН являются инфекции, лекарственные средства, злокачественные заболевания, неустовенные факторы (идиопатический СДС–ТЭН). Среди инфекционных возбудителей лидируют вирусы: вирус простого герпеса I и II типов, аденовирус, вирус Коксаки В5, ЕСНО-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус. Из бактерий наибольшее значение имеют *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния, микрогрибы (возбудители кокцидиомикоза, дерматофитоза, гистоплазмоза), возможно также участие некоторых простейших. В основе развития индуцированного лекарственными средствами СДС–ТЭН лежит применение антибактериальных средств, прежде всего антибиотиков (фторхинолоны, пенициллины, макролиды, хлорамфеникол) и сульфаниламидов (котримоксазол), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота), противосудорожных средств (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), аллопуринола. Редко причиной может быть использование местных и системных форм глюкокортикостероидов (ГК) [6–8].

Патогенез ТЭН остается во многом неясным. Предполагается, что повреждение тканей обусловлено развитием иммунокомплексных реакций гиперчувствительности III типа с участием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большое количество провоспалительных медиаторов, что приводит к апоптозу кератиноцитов, образованию булл и эпидермальному некролизу [9].

Клинически СДС–ТЭН характеризуется буллезным поражением кожи и слизистых оболочек с отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий в результате вскрытия и слияния пузырей. Буллезные высыпания на коже обычно сочетаются с эритематозными и геморрагическими пятнами. Преимущественная локализация кожного процесса – туловище и лицо. Вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек с образованием одной или нескольких эрозий – обязательный признак СДС–ТЭН. Для СДС–ТЭН не характерны жалобы на зуд. Основная жалоба, которую предъявляют пациенты в период разгара болезни, – генерализованная боль, ассоциированная с высыпаниями. Через обширные очень болезненные эрозивные поверхности пропотевает большое количество жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в первую неделю заболевания потери воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сутки. Некроз эпидермиса с последующим отслоением его от дермы – патогномоничный признак ТЭН. Для ТЭН характерен положительный симптом (феномен) Никольского: а) при потягивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем; б) при скользящем надавливании на кожу легко происходит отслоение эпидермиса от подлежащей поверхности. Эпидермис отслаивается даже при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных как между пузырями или эрозиями, так и вдали от очагов поражения. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки. Особенно страдают дыхательная система, желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система. Эрозивное пора-

жение слизистых оболочек часто предшествует эпидермальному некролизу. За 1–3 дня до манифестации кожных повреждений поражается конъюнктура глаз. Возникают изъязвления слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов, в связи с чем пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду. При тотальном поражении развивается язвенно-некротический стоматит. Губы отечны, покрыты геморрагическими корочками, на месте вскрывшихся пузырей – болезненные кровоточащие эрозии с серовато-белыми полосками некротизированного эпителия. Могут наблюдаться также эрозии слизистых оболочек влагалища, уретры, ануса. При ТЭН обычно преобладает поражение кожи, однако возможны глубокие язвенно-некротические изменения и отслоение слизистых оболочек гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, уретры. Тубулярный некроз приводит к развитию острой почечной недостаточности. Нередко наблюдаются выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение ногтевых пластинок на кистях и стопах. В связи с обширностью поражения кожного покрова и утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек неизбежны инфекционные осложнения, наиболее частые из них – развитие пневмонии. Самые частые причины летальных исходов: обезвоживание, водно-электролитные нарушения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис [10, 11].

Кожные проявления при СКВ в виде ТЭН описаны в конце 70-х годов прошлого века. В 1981 г. J. Gilliam и R. Sontheimer [12, 13] внесли данный вид некролиза в классификацию острой кожной красной волчанки. С 2012 г. он внесен в диагностические критерии СКВ SLICC 2012 г. При СКВ ТЭН служит непосредственным проявлением данного заболевания, возникает на пике высокой иммунологической активности, ассоциирован с высокими титрами антинуклеарного фактора, антител к Ro/SSA и нередко сопровождается повышением уровня ревматоидного фактора. В зарубежной литературе описано около 30 случаев данного поражения кожи.

Приводим описание больного СКВ с обширным поражением кожных покровов и слизистых оболочек в виде ТЭН, служащего проявлением острого генерализованного некротического кожного-слизистого синдрома при острой СКВ.

Пациент М., 20 лет, по национальности цыган, госпитализирован в стационар ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 22.03.17. На момент поступления сбор анамнеза был затруднен, так как пациент не мог говорить за счет выраженного болевого синдрома, связанного с язвенным поражением слизистой оболочки ротовой полости, губ и постоянного слюнотечения. Поэтому жалобы и анамнез заболевания на момент поступления были собраны со слов матери и брата пациента.

Дебют заболевания с конца ноября 2016 г., когда появились боли в суставах и мышцах, лихорадка, боль в горле, кашель. В поликлинике по месту жительства в г. Брянске был поставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, трахеит, по поводу чего назначены муколитики, НПВП – без эффекта. У пациента сохранялись лихорадка до 38,5–39,0 °C, боль в мышцах и суставах. С января 2017 г. появился артрит суставов кистей, коленных и локтевых суставов. При госпитализации в терапевтическое отделение

ние больницы г. Брянска отмечалось снижение уровня гемоглобина до 72 г/л, лейкоцитов до $3,6 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 54 мм/ч, в общем анализе мочи белок 1,65 г/л, лейкоцитов 8–10 в поле зрения. Суточная протеинурия 1,32 г. По данным иммунологического анализа крови: антитела к ДНК (аДНК) >240 МЕ/мл, АНФ — 1:10240. По данным инструментальных методов обследования: эхокардиография (ЭхоКГ) — расширены левые отделы сердца, снижена глобальная сократительная способность миокарда, гипертрофия стенок левого желудочка, в полости перикарда небольшое количество жидкости, митральная регургитация 1–2-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, легочная гипертензия. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) — без патологии, компьютерная томография ОГК — без очаговой патологии, визуализируются множественные лимфатические узлы (подмышечные, средостения, забрюшинные), но нормальных размеров. На основании проведенного исследования в терапевтическом отделении больницы был поставлен следующий диагноз: СКВ, острое течение, 2-я степень активности — полинейропатия, полиартромиалгии, анемия, лейкопения, нефропатия, миокардиодистрофия, гидроперикард, лимфаденопатия, острый токсический гепатит с незначительным цитоллизом без холестаза, хронический фарингит. Был назначен преднизолон 40 мг/сут, гидроксихлорохин (доза неизвестна), витамины В₆ и В₁₂, пентоксифиллин и реополиглюкин внутривенно (в/в) капельно, омепразол, ксефокам, фенотепам. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры, уменьшения болей в суставах, в связи с чем пациент был выписан домой. После выписки с 22.02.17 продолжал прием преднизолона 40 мг/сут, но сохранялись боли в ногах, онемение, было трудно и больно ходить, в связи с чем пациент принимал парацетамол, ксефокам, мелоксикам, найз (дозы неизвестны). С 10 марта пациент самостоятельно снизил дозу преднизолона до 35 мг/сут. С 12 марта возобновилась лихорадка до 38 °С; 14–15 марта появились первые высыпания в полости рта, с постепенным распространением на губы, лицо, уши, волосистую часть головы и далее на спину, грудную клетку, плечи и половые органы на фоне сохраняющейся лихорадки до 38–39 °С. Из Брянска больной отправлен в Москву на машине скорой помощи. Госпитализирован с приема 22.03.17. При поступлении состояние крайне тяжелое из-за выраженного кожного синдрома с явлениями ТЭН (поражение кожи туловища, лица, волосистой части головы, конечностей — большие верхних), массивного поражения слизистых оболочек (пациент не мог говорить, глотать за счет стоматита, язвенно-некротического глоссита, гингивита, хейлита, выявились заеды), отмечались боли в ногах и отсутствие чувствительности за счет полинейропатии (не мог вставать, ходить, передвигался с посторонней помощью на каталке), лихорадка до 38–39 °С.

При осмотре: пациент пониженного питания, отеков нет, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. На коже лица, волосистой части головы, губ, ушных раковин, шеи, передней поверхности грудной клетки (верхние отделы), спины, плеч — язвенно-некротические

дефекты, местами покрытые плотными корками (поражение поверхностное — уровень дермы), на мошонке и половом члене — участки поражения в виде довольно обширных эрозий. Хейлит с отеком красной каймы губ, язвами и корочками, эрозии в углах рта. При осмотре зева (осмотр был затруднен, так как рот полностью не открывал, язык вынуть полностью не мог из-за боли) отмечались множественные эрозии на слизистой оболочке преддверия рта, деснах, боковых поверхностях щек. Эрозии, отек и гиперемия по краю языка. Отмечается алопеция на волосистой части головы. Не глотает и практически не говорит из-за боли; отмечается слюнотечение (рис. 1). Гипотрофия мышц конечностей. Болезненность при пальпации коленных, плечевых, локтевых суставов и мелких суставов кистей. Припухлости при осмотре суставов не отмечалось. Движения в них в полном объеме. Сглаженность физиологических изгибов позвоночника, плоскостопие. Укорочение перкуторного звука ниже лопатки слева и справа (ниже на одно ребро). Над всеми полями дыхание везикулярное, ослабленное в нижнезадних отделах с обеих сторон. Хрипы не выслушиваются. Границы сердца расширены влево, тоны приглушены, ритмичны. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 96 в минуту, пульс ритмичный, живот мягкий и безболезненный, пальпация затруднена (больной был осмотрен сидя, поскольку не мог лечь из-за поражения кожи спины). Клинически — синдром полинейропатии, гиперестезия кожных покровов (больше — нижних конечностей). При лабораторном обследовании: СОЭ — 43 мм/ч, гемоглобин — 81 г/л, лейкоциты — $5,2 \cdot 10^9/\text{л}$, креатинин — 143 г/л, α -амилаза — 83 Ед/л, калий — 4,5 ммоль/л, С-реактивный белок — 27,9 мг/дл, аДНК >300 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) — 1/640, антитела к Sm (aSm) — 71,9, С3 — 0,57 г/л. В общем анализе мочи белок — 0,3 г/л, в анализе мочи по Нечипоренко выявлены эритроциты 68 тыс/мл. Консультирован неврологом: сенсомоторная полинейропатия, дерматологом и иммунологами — подтвержден ТЭН.

На момент госпитализации индекс активности SLEDAI-2K составляет 38 баллов, индекс повреждения (ИП SLICC=0) при поступлении не выявлен. Диагноз был сформулирован следующим образом: СКВ, острого по началу течения, активность высокая (SLEDAI=38) с поражением кожи (ТЭН, диффузная алопеция), сосудов (язвенное поражение кожи лица, ушных раковин, волосистой части головы), слизистых оболочек (ТЭН, язвенный стоматит, глоссит, хейлит, эзофагит), суставов и мышц (неэрозивный артрит в анамнезе, полиартралгии и полимиалгии, ми-



Рис. 1. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. при поступлении

озит), почек (волчаночный нефрит), периферической нервной системы (дистальная смешанная симметричная полинейропатия), высокая иммунологическая активность (аДНК, аSm, гипокомплементемия, прямая реакция Кумбса позитивная), анемия, АНФ-Нер2-тест — положительный. Осложнения: стероидозависимость, стероидный сахарный диабет, субкомпенсация. Сопутствующие заболевания: двусторонняя пневмония от 10.04.17, слева — нижнедолевая плевропневмония (крупозная), справа — очаговая прикорневая в сегменте S10.

Принимая во внимание очень высокую активность СКВ, язвенно-некротический васкулит, поражение почек и периферической нервной системы и невозможность назначения цитостатиков из-за распространенного кожно-слизистого синдрома с обширными раневыми поверхностями рекомендовано по жизненным показаниям проведение пульс-терапии высокими дозами ГК с последующим назначением ритуксимаба 1000 мг, проведение симптоматической терапии с коррекцией электролитных и белковых нарушений, купирование болевого синдрома в/в, местное лечение слизи-

стых оболочек и кожи, назначение антибиотиков, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), гидроксихлорохина, парентерального питания (так как пациент не может есть из-за массивного поражения слизистых оболочек и боли при глотании). Доза ГК в таблетированной форме оставлена прежняя. Лечение было проведено в следующем объеме: метипред 32 мг/сут, с 21.04.17 — преднизолон 40 мг/сут, пульс-терапия: солумедрол (суммарная доза 5365,5 мг) и дексаметазон (суммарная доза 372 мг), гидроксихлорохин — 400 мг/сут, ритуксимаб 1000 мг в/в дважды с интервалом в 2 нед, ВВИГ — габриглобин 5 г и имбиглобулин 12,5 г, противогрибковая терапия флуконазолом 150 мг/сут в течение 21 дня, эритроцитарная масса — 2 дозы. С целью обезболивания — промедол в/в, трамадол в/в и в таблетках. Для обработки пораженных участков кожи и слизистых оболочек использовались: хлоргексидин, мирамистин, кандид, метрогил, полькортолон ТС аэрозоль, тридерм, аркогол, депантенол, воскопран с метилурацилом.

Через 4 нед от начала лечения отмечалась полная эпителизация кожных покровов и слизистых оболочек (рис. 2) Значительно снизилась иммунологическая активность и нормализовался уровень компонентов комплемента (рис. 3)

При выписке индекс активности SLEDAI-2K составлял 20 баллов, однако к этому моменту у пациента имелись органические повреждения (ИП SLICC = 1) за счет развития стероидного сахарного диабета.

Пациент был повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой через 6 мес. На бывших участках пораженных кожных покровов отмечается гиперпигментация (рис. 4). В течение последнего времени получал только метипред 14,5 мг/сут. По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание сохранение гематурии. В иммунологическом анализе крови сохраняется небольшое повышение титров АНФ (1/640). Дозу метипреда рекомендовано снижать постепенно до 8 мг/сут и присоединить, учитывая сохранение гематурии в рамках люпус-нефрита, микофенолата мофетил 2 г/сут. Индекс активности SLEDAI-2K составлял 4 балла.



Рис. 2. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. через 4 нед

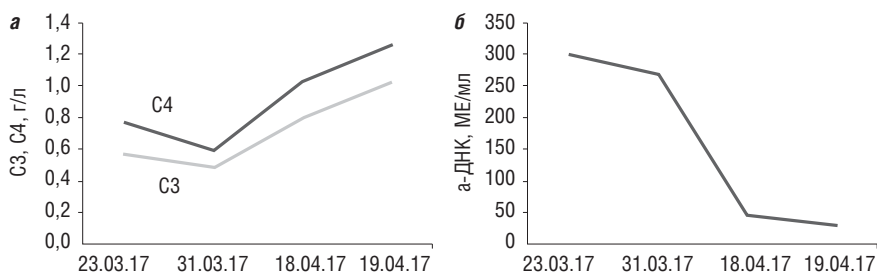


Рис. 3. Динамика иммунологических показателей на фоне лечения. а — С3- и С4-компоненты комплемента; б — аДНК



Рис. 4. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек пациента М. через 6 мес

Первые упоминания ТЭН как проявления СКВ в англоязычной литературе встречаются в 1977 г. [14, 15]. С 1984 г. при описании клинических случаев авторы определяли СКВ, наряду с лекарственными препаратами (фенитоин, тетрациклин), как этиологический кофактор развития ТЭН [16, 17]. В 1987 г. ТЭН был впервые описан как самостоятельный вариант течения СКВ, при этом у пациента отмечались низкий уровень комплемента и положительный волчаночный тест (lupus band test) при исследовании кожи с помощью реакции непрямого иммунофлюоресценции (НРИФ) кожи [18].

ТЭН развивается в результате накопления иммунного реагента на базальной мембране кожи или дермального васкулита. При СКВ данное поражение кожи относится к группе острых синдромов апоптотического панэпидермолиза (Acute Syndrome of Apoptotic Pan-Epidermolysis — ASAP), которые характеризуются острым и массивным расщеплением эпидермиса в результате апоптотического поражения эпидермальных базальных клеток. К данной группе также относятся такие заболевания, ассоциированные с ТЭН, как болезнь «трансплантат против хозяина», псевдопорфирия, ВИЧ-инфекция [19–21]. При этом W. Ting и соавт. [20] отмечают, что поражение слизистых оболочек в случае ТЭН при СКВ протекают гораздо легче, чем при «классическом» лекарственно-индуцированном ТЭН. ТЭН при СКВ часто возникает на участках, больше всех подвергшихся ультрафиолетовому облучению. Также пациенты с СКВ при данном поражении кожных покровов и слизистых оболочек имеют высокий уровень антител к Ro, La и ДНК. Кроме того, достаточно часто поражение кожи сочетается с люпус-нефритом, полиартритом и серозитами [23].

Для подтверждения наличия ТЭН в рамках СКВ показано исследование биоптата кожи с помощью НРИФ. Для ТЭН характерен базальный некроз в эпидермисе и преимущественно лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется свечение в области дермо-эпидермального стыка за счет отложения депозитов IgG3 и комплемента, а также выявляются аутоантитела. Однако эти изменения необходимо дифференцировать с герпетическим дерматитом Дюринга, пемфигусом, многоформной эритемой, с буллезным эпидермолизом (обнаруживаются мембранные антитела к коллагену 7-го типа) [23, 24]. При дерматите Дюринга определяются субэпидермальное расположение пузырей, заполненных эозинофилами, нейтрофильные инфильтраты в папиллярном слое дермы и отложение IgA в области верхушек сосочков дермы при иммунофлюоресцентном исследовании. При пемфигусе выявляется внутриэпидермальное расположение пузырей и фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции всех слоев эпидермиса. Гистологическая картина многоформной эритемы характеризуется лимфоцитарным инфильтратом в зоне дермо-эпидермального соединения с экзоститозом в эпи-

дермис, вакуольной дегенерацией базально-клеточного слоя, образованием очаговых щелей в пограничной дермо-эпидермальной зоне. Результаты НРИФ отрицательные или неспецифические, иногда наблюдается свечение IgM вокруг сосудов дермы [25].

Основная терапия ТЭН при СКВ, наряду с использованием ГК, заключается в применении высоких доз ВВИГ. Считается, что апоптоз кератиноцитов связан рецептором Fas и Fas-лигандом (FasL), а ВВИГ, связываясь с Fas, предотвращает его взаимодействие с FasL и последующий апоптоз [27, 28]. По данным литературы, эффективные дозы ВВИГ варьируют от 0,8 до 2 г/кг в сутки в течение 4–5 дней, однако сами авторы говорят о целесообразности проведения дополнительных исследований для определения эффективности данной тактики [28, 29]. Применение ГК эффективно только в ранней стадии развития заболевания и рекомендовано в сочетании с ВВИГ. Однако данные по их применению достаточно противоречивы в связи с тем, что они могут способствовать увеличению смертности при данном состоянии [30]. С переменным успехом в лечении ТЭН, ассоциированного с СКВ, применялись плазмаферез, циклофосфан и циклоспорин А. Также имеются единичные сообщения об использовании дапсона при этой патологии [29, 31].

Таким образом, ТЭН у пациентов с СКВ является достаточно сложным для диагностики состоянием. Это обусловлено гетерогенностью клинической картины и необходимостью исключения других причин ТЭН, поскольку пациенты с СКВ принимают обширный спектр лекарственных препаратов. Развитие этого патологического процесса у больных СКВ сопряжено с высоким риском смертности. В настоящее время накапливаются доказательства эффективности ВВИГ у таких пациентов, однако общепринятого подхода к лечению пока не существует. Отсутствие единых диагностических критериев, разнообразие клинических проявлений, сложность определения этиологических факторов, а также отсутствие перспективных исследований по диагностике и лечению ТЭН у пациентов с СКВ обуславливают необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Наш опыт показал, что терапия ритуксимабом может конкурировать с применением высоких доз ВВИГ и, возможно, будет весьма перспективной в ведении таких пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272–85. doi: 10.1056/NEJM19941103311906
2. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002;8(1):5.
3. Letko E, Papaliodis GN, Daoud YJ, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allerg Asthma Immunol*. 2005;94(4):419–36. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
4. Sharma VK, Jerajani HR, Srinivas CR, et al. Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens—Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). New Delhi: IADVL's Therapeutic Guidelines Committee; 2008.

5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600–9. doi: 10.1056/NEJM199512143332404
6. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):241–53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06721.x
7. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Investigat Dermatol*. 2006;126:243–57. doi: 10.1038/sj.jid.5700008
8. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83:347–52. doi: 10.1136/adc.83.4.347
9. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Orphan J Rare Dis*. 2010;5:39–40. doi: 10.1186/1750-1172-5-39
10. Жерносек ВФ, Дюбкова ТП. Синдром Стивенса–Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть I. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение. Педиатрическая фармакология. 2011;8(1):30–8 [Zhernosek VF, Dyubkova TP. Stevens–Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis in children. Part I. Definition, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2011;8(1):30–8 (In Russ.)].
11. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy*. 2007;62:527–31. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01295.x
12. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE [Review]. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:207–18.
13. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 1985;3:58–68. doi: 10.1016/0738-081X(85)90078-1
14. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B. Current Perspectives on Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017 Nov 29;54(1):147–76. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
15. Gilliam IN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Contin Educ Fam Phys*. 1977;6:34–70.
16. Sayag J, Mongin M, Weiller PJ, et al. Toxic epidermal necrolysis in acute disseminated lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107(11):1077–81.
17. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(6):973–8. doi: 10.1016/S0190-9622(84)80317-5
18. Burge SM, Dawber RP. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:665–6. doi: 10.1016/S0190-9622(85)80447-3
19. Bielsa I, Herrero C, Font J, Mascaro JM. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(6):1265–7. doi: 10.1016/S0190-9622(87)80031-2
20. Ting W, Stone M, Racila D, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus*. 2004;13(12):941–50. doi: 10.1191/0961203304lu2037sa
21. Mutasim DF. Severe subacute cutaneous lupus erythematosus presenting with generalized erythroderma and bullae. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:947–9. doi: 10.1067/mjd.2003.244
22. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1099–108. doi: 10.1016/0895-4356(95)00004-N
23. Maldelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: A novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:525–9. doi: 10.1067/mjd.2003.107
24. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol*. 1993;100:285–345. doi: 10.1111/1523-1747.ep12355210
25. Махнева НВ, Давиденко ЕБ, Белецкая ЛВ. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. Альманах клинической медицины. 2014;34:9–14 [Makhneva NV, Davidenko EB, Beletskaia LV. On the problem of diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2014;34:9–14 (In Russ.)].
26. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2000;41(4):234–7. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00426.x
27. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282:490–3. doi: 10.1126/science.282.5388.490
28. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Advances in immunology: immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345(10):747–55. doi: 10.1056/NEJMra993360
29. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: Our current understanding. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:543–9. doi: 10.1016/j.intimp.2005.11.012
30. Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1475–84. doi: 10.1056/NEJM199511303332207
31. Roujeau JC, Stern RS. Medical progress: severe adverse cutaneous reactions to drugs. *NEJM*. 1994;331(19):1272–85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906