

## Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим эпидермальным некролизом

Р.Ф. Хакимова<sup>1</sup>, О.В. Скороходкина<sup>1</sup>, Г.М. Зайнетдинова<sup>2</sup>, Г.А. Шамсутдинова<sup>2</sup>, Г.Р. Рыжова<sup>2</sup>, М.Р. Хакимова<sup>1</sup>, Д.А. Волкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Analysis of clinical experience of children with toxic epidermal necrolysis

R.F. Khakimova<sup>1</sup>, O.V. Skorokhodkina<sup>1</sup>, G.M. Zaynetdinova<sup>2</sup>, G.A. Shamsutdinova<sup>2</sup>, G.R. Ryzhova<sup>2</sup>, M.R. Khakimova<sup>1</sup>, D.A. Volkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Токсический эпидермальный некролиз относится к тяжелым проявлениям лекарственной аллергии.

Целью исследования был анализ клинического опыта ведения 17 детей различного возраста с токсическим эпидермальным некролизом. Выявлено, что наиболее частой причиной развития заболевания является применение лекарственных средств на фоне инфекции. Установлено, что в ряде случаев наблюдаются поздняя диагностика, назначение терапии без учета причинно-значимых препаратов, несоответствие выбранных доз глюкокортикостероидов клиническим рекомендациям. В большинстве случаев следует отдавать предпочтение сочетанному введению глюкокортикостероидов и внутривенных иммуноглобулинов в комплексной терапии, однако не всегда удается избежать бактериальных осложнений.

**Ключевые слова:** дети, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, антибиотики, глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины.

**Для цитирования:** Хакимова Р.Ф., Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М., Шамсутдинова Г.А., Рыжова Г.Р., Хакимова М.Р., Волкова Д.А. Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим эпидермальным некролизом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 181–186. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-181-186

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe drug allergy. The objective was to analyze the clinical experience of 17 children of different age with toxic epidermal necrolysis. The authors found that medications against infection diseases were the most common reason for the development of the disease. In some cases we observed the delayed diagnosis, therapy without consideration of causative agents, and wrong doses of corticosteroids. The majority of cases require combined use of corticosteroids and intravenous immunoglobulins, however bacterial complications are possible in some cases.

**Key words:** children, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, antibiotics, glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins.

**For citation:** Khakimova R.F., Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M., Shamsutdinova G.A., Ryzhova G.R., Khakimova M.R., Volkova D.A. Analysis of clinical experience of children with toxic epidermal necrolysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(5): 181–186 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-181-186

**Т**оксический эпидермальный некролиз – острое, тяжелое, потенциально опасное для жизни заболевание, клиническим проявлением которого служит распространенное буллезное поражение кожи и слизистых оболочек, приводящее к эпидермальному некролизу более 30% поверхности кожи, в сочетании с выраженной интоксикацией и во многих случаях с полиорганной недостаточностью [1]. Согласно

результатам исследований токсический эпидермальный некролиз регистрируется с частотой от 0,93 до 6 случаев на 1 млн населения в год. В 30–50% случаев заболевание заканчивается летальным исходом, риск которого увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, сепсисом, эпилепсией, системными болезнями соединительной ткани [1, 2]. Необходимо

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидаиловна – д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605 e-mail: Khakimova@yandex.ru

Скороходкина Олеся Валерьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

Хакимова Миляуша Рашитовна – врач-ординатор кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3533-2596

Волкова Дарья Александровна – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5262-8420

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна – к.м.н., зав. аллергологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3573-244X

Шамсутдинова Галина Александровна – врач-аллерголог-иммунолог аллергологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7851-4111

Рыжова Гульнара Ринатовна – врач-аллерголог-иммунолог аллергологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1971-1489

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

отметить, что в структуре смертности по причине лекарственной аллергии токсический эпидермальный некролиз составляет до 50% случаев. В систематическом обзоре показано, что среди лекарственных средств, обуславливающих развитие заболевания, наиболее частой причиной бывают антибактериальные и противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные средства. Отмечены случаи развития заболевания при применении антигистаминных препаратов, диуретиков, андрогенных гормонов, анаболических стероидов, противовирусных средств. Особую роль в развитии токсического эпидермального некролиза играют инфекции, в первую очередь вирусные. Однако в 25–50% случаев причину заболевания установить не удается [3].

Патогенез токсического эпидермального некролиза сложен. Считается, что развитие заболевания обусловлено реакциями гиперчувствительности IV типа (по классификации P. Gell и R. Coombs) подтипа IVc [4, 5]. Согласно современным представлениям ключевым патофизиологическим механизмом является индукция апоптоза кератиноцитов, что обуславливает их гибель и гистологически подтверждается клеточной инфильтрацией, преимущественно лимфоцитарной, отеком дермы, формированием субэпидермальных булл, а клинически проявляется эпидермальным некролизом [6]. Наряду с этим в развитии болезни немаловажное значение имеют генетические факторы [7].

Согласно классификации, представленной в отечественных клинических рекомендациях, в основе выделения различных форм токсического эпидермального некролиза лежит площадь поражения кожи (отслоения эпидермиса) по отношению к общей поверхности тела пациента. В настоящее время рассматривают следующие клинические варианты [5, 8]:

- синдром Стивенса–Джонсона (площадь поражения не более 10%);
- промежуточная форма: синдром Стивенса–Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (площадь поражения от 10 до 30%);
- токсический эпидермальный некролиз (площадь поражения более 30%), синдром Лайелла.

**Цель исследования:** анализ клинического опыта ведения детей с токсическим эпидермальным некролизом.

#### Характеристика детей и методы исследования

Нами проведен анализ случаев токсического эпидермального некролиза у детей, госпитализированных в аллергологическое отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с 2007 по 2018 г. За указанный период на лечении находились 17 детей в возрасте от 1,5 мес до 14 лет 8 мес, что составило в среднем 1,4 случая в год. Из них

у 4 (23,5%)\* детей был диагностирован синдром Стивенса–Джонсона, у 12 (70,6%) – токсический эпидермальный некролиз, у 1 (5,9%) ребенка наблюдалась промежуточная форма.

#### Результаты

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что у 14 (82,4%) детей клинические проявления токсического эпидермального некролиза развились на фоне ОРВИ. Из них у 10 (71,4%) индуктором стало применение антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, у 3 (21,4%) – макролидов, у 1 (7,1%) – фторхинолонов в форме ушных капель (0,3% раствор ципрофлоксацина гидрохлорида). В 2 (11,8%) случаях клинико-лабораторные признаки ОРВИ отсутствовали, при этом причиной развития заболевания у одного ребенка был прием карбамазепина, а у другого – поливитаминов. У 1 (5,9%) пациента, несмотря на тщательный анализ данных анамнеза и медицинской документации, этиологию токсического эпидермального некролиза установить не удалось.

Таким образом, 16 из 17 пациентов находились на амбулаторном лечении в связи с ОРВИ. В последующем 13 (76,5%) детей поступили в стационар по месту жительства в течение 1-х суток, двое – на 2-е сутки, 1 – на 3-и сутки и 1 ребенок – на 4-е сутки от начала появления симптомов токсического эпидермального некролиза. При этом обращает внимание, что у 9 детей имелась отсроченная диагностика токсического эпидермального некролиза в виду ошибочной постановки диагноза. В частности, до поступления в ДРКБ дети наблюдались с такими диагнозами, как ветряная оспа, скарлатина, герпетическая инфекция и другие, что в конечном счете привело к позднему назначению адекватной терапии и более тяжелому течению заболевания. Ввиду тяжести состояния 15 из 17 пациентов госпитализировались в реанимационное отделение ДРКБ, где находились 5–12 сут с последующим переводом в аллергологическое отделение.

Терапия всех пациентов с токсическим эпидермальным некролизом осуществлялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, согласно которым после отмены лекарственного препарата, вызвавшего реакцию, необходимо назначение системных глюкокортикостероидов парентерально в дозах 3–5 мг/кг массы в пересчете на преднизолон, с возможным увеличением до 300 мг и более [9]. Высокую дозу рекомендуют сохранять до стабилизации процесса, в последующем ее снижают, переводя пациента на таблетированные формы [10]. Следует отметить, что большинство наблюдаемых нами пациентов ( $n=15$ ) получали системные глюкокортикостероиды

\*Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

с первого дня манифестации заболевания, однако часто дозы не соответствовали рекомендованным.

Другой принципиальный вопрос терапевтических мероприятий при токсическом эпидермальном некролизе — использование антибиотикотерапии, назначаемой с целью профилактики бактериальной инфекции, которая нередко осложняет течение основного заболевания и служит одной из самых частых причин летального исхода у пациентов. С этих позиций назначение антибактериальных препаратов видится вполне обоснованным. В то же время, как указывалось ранее, антибиотики занимают лидирующие позиции среди препаратов, индуцирующих токсический эпидермальный некролиз, и их назначение может ухудшить течение процесса. Тем не менее, как показывает наша практика, избежать вторичной инфекции удастся не всегда: только у 1 пациента (ребенок в возрасте 1,5 мес) клиническая ситуация позволила отказаться от применения антибиотиков в комплексной терапии токсического эпидермального некролиза. При этом 16 пациентов получали лечение с применением антибиотиков, которые назначались на разных сроках заболевания (от 3-го до 8-го дня) в связи с ухудшением состояния и появлением клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции. Выбор препарата проводился с учетом возможных перекрестных реакций, длительность курса зависела от степени тяжести инфекционного синдрома.

Актуальным остается вопрос о назначении внутривенных иммуноглобулинов, клиническая эффективность которых объясняется наличием естественных анти-Fas-антител, блокирующих апоптоз кератиноцитов, опосредованный Fas [11]. По представленным в литературе данным, режим дозирования и длительность введения внутривенных иммуноглобулинов различны. Средняя рекомендуемая доза детям с токсическим эпидермальным некролизом составляет 0,5 г/кг/сут в течение 3–5 дней. Следует отметить, что абсолютное большинство наблюдаемых нами пациентов (16 из 17 детей) в комплексной терапии заболевания получали внутривенные иммуноглобулины в рекомендованной дозировке в течение 3–7 дней с положительной динамикой состояния, что в целом согласуется и с данными других авторов [12].

Особую роль в терапии токсического эпидермального некролиза играет местное лечение. Значительное повреждение кожных покровов и слизистых оболочек служит predisposing фактором для развития вторичной инфекции и осложнений. В связи с этим систематическая обработка кожных покровов и слизистых оболочек антисептиками и регенирирующими средствами имеет принципиальное значение. В соответствии с современными рекомендациями для обработки кожных покровов нами использовались стерильный изотонический

раствор натрия хлорида, водные растворы анилиновых красителей, 0,05% раствор хлоргексидина, фукоцин; для усиления эпителизации — декспантенол. Уход за конъюнктивами осуществлялся стерильными тампонами, смоченными стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Эндоконъюнктивально по показаниям применялись глазные капли с топическими глюкокортикостероидами и антибиотиками, не имеющими перекрестных свойств с причинно-значимым препаратом. С целью профилактики осложнений в области слизистых оболочек полости рта применялись стерильный изотонический раствор натрия хлорида, 0,05% раствор хлоргексидина, 0,01% раствор мирамистина; в фазе регенерации — масла растительного происхождения (облепиховое, шиповника). Обработка слизистых оболочек половых органов проводилась с применением 0,05% раствора хлоргексидина, 0,01% раствора мирамистина. Необходимо отметить, что ввиду выраженности болевого синдрома обработка кожи и слизистых оболочек нами осуществлялась на фоне введения обезболивающих препаратов.

Таким образом, совокупность терапевтических мероприятий позволила добиться положительной динамики состояния у всех пациентов с токсическим эпидермальным некролизом. Длительность стационарного лечения в среднем составила 24 дня и зависела от степени тяжести заболевания. Важно отметить, что в течение изученного периода времени летальных исходов, септических осложнений не было. Пациенты выписывались в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра. Приводим описание клинического случая ребенка с токсическим эпидермальным некролизом.

**Клиническое наблюдение.** Девочка, 10 лет 5 мес, переведена из стационара по месту жительства в реабилитационное отделение ДРКБ с жалобами на повышение температуры до 39 °С, распространенные кожные высыпания, болезненность кожных покровов. Кроме того, беспокоили затруднение носового дыхания, покраснение глаз, болезненность при их открывании, гнойные выделения из глаз, слабость, вялость, отсутствие аппетита.

Из анамнеза: заболела 6 дней назад, когда появилась заложенность носа, слизистые выделения из носа, субфебрильная температура. Обратилась к участковому педиатру, был выставлен диагноз ОРВИ и назначено лечение: эргоферон (1 таблетка 2 раза в сутки для рассасывания), снуп 0,01% спрей эндоназально 2 раза в сутки, офтальмоферон (по 1–2 капли 4 раза в сутки), левомицетин 0,25% глазные капли (по 1 капле 3 раза в день), флемоксин солютаб (250 мг внутрь 3 раза в сутки). Предшествующий аллергологический анамнез не отягощен, ранее все лекарственные препараты переносила хорошо. Со слов мамы, на 3-и сутки через 30 мин после приема препарата флемоксин солютаб отмечались повы-

шение температуры тела до фебрильной и появление единичных высыпаний пятнисто-папулезного характера на коже лица, шеи, туловища, верхних конечностей. По поводу указанной симптоматики повторно обратилась к врачу, и в этот же день госпитализирована в детское отделение центральной районной больницы с диагнозом: ОРВИ, ринофарингит, трахеобронхит, конъюнктивит обоих глаз тяжелой степени. Персистирующая герпетическая инфекция.

В стационаре в течение первых двух дней в составе комплексной терапии (ацикловир 250 мг 3 раза в сутки внутривенно, реамбирин 200 мл 1 раз в сутки №2 внутривенно, супрастин 1,0 мл 2 раза в сутки внутримышечно, офтальмоферон по 1 капле 3 раза в сутки эндоконъюнктивально) получала преднизолон в дозе 30 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно. Несмотря на указанную родителями взаимосвязь появления кожного процесса и приема антибиотика пенициллинового ряда, был назначен антибиотик цефалоспоринового ряда — цефазолин 1 г 3 раза в сутки внутривенно. В дальнейшем в связи с ухудшением симптоматики, появлением новых высыпаний, в том числе везикулезных, на 3-и сутки доза преднизолона была увеличена до 90 мг 1 раз в день внутривенно, цефазолин заменен на антибиотик той же группы — цефтриаксон (1 г 1 раз в день внутривенно), одновременно введен иммуноглобулин человека нормальный 25 мл внутривенно капельно однократно. Тем не менее тяжесть состояния продолжала прогрессировать: сохранялась лихорадка до 39,0–39,5 °С, на 5-е сутки от первых высыпаний отмечалось ухудшение кожного процесса — образование пузырей, отслоение эпидермиса и появление эрозивных поверхностей на коже, появление эрозий на слизистых оболочках полости рта, конъюнктив, половых органов, в связи с чем ребенок с диагнозом синдром Лайелла был переведен в ДРКБ.

При поступлении состояние оценено как крайне тяжелое. Температура тела 38 °С. На фоне гиперемизированной кожи определялись множественные эритематозные высыпания, пузыри размером до 10 см с прозрачным содержимым, участки эпидермолиза с отслойкой эпидермиса (60% от всей площади поверхности). Положительный симптом Никольского. Веки сомкнуты, гиперемизованы, буллезно изменены; при попытке раскрыть веки ряд ресниц отслоился. Гиперемия и эрозивные поражения конъюнктив, гнойно-серозные выделения из глаз. Красная кайма губ отечная, гиперемизована, покрыта кровянистыми корками, под которыми имелись сливные эрозии. Слизистая оболочка полости рта отечная, ярко гиперемизована, на этом фоне визуализировались множественные эрозии, покрытые гнойно-серозным налетом. Аналогичные изменения отмечались на слизистых оболочках наружных половых органов. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. Аускультативно: дыхание везику-

лярное, хрипы не выслушивались. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 115 в минуту. Живот правильной формы, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, безболезненны. Стул, мочеиспускание не нарушены.

При лабораторном исследовании выявлены признаки острого воспаления: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты  $11,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 83,1%, моноциты 4,3 %, лимфоциты 12,6%), повышение СОЭ (33 мм/ч), увеличение уровня С-реактивного белка — СРБ (1,9 мг/дл) и прокальцитонина (0,216 нг/мл) в сыворотке крови. Биохимический анализ крови: общий белок 49,5 г/л, билирубин общий 6,0 мкмоль/л, уровень глюкозы 5,8 ммоль/л, аланинаминотрансфераза и аспарагинаминотрансфераза 27 и 38 ед/л соответственно, мочевины 3,5 ммоль/л, креатинин 35 мкмоль/л, L-амилаза 183 ед/л, креатинфосфокиназа 268 ед/л, лактатдегидрогеназа 264 ед/л. Общий анализ мочи без изменений.

С учетом совокупности данных анамнеза, клинической картины, морфологии и динамики кожного процесса, поражения слизистых оболочек на фоне интоксикации, площади отслоения эпидермиса 60%, результатов обследования выставлен диагноз: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Побочная лекарственная реакция. Лекарственная аллергия (флемоксин-соллютаб)?

По тяжести состояния пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение, на 12-е сутки переведена в аллергологическое отделение, где лечение проводилось в соответствии с протоколами ведения пациентов с токсическим эпидермальным некролизом и включало организацию режима, питания, инфузионную терапию, глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, симптоматическую и местную терапию. В течение 1-й недели осуществлялось энтеральное питание смесью Нутризон эдванс Нутридринк (200–300 мл с постепенным увеличением кратности до 7 раз в сутки), на 8-е сутки постепенно вводились протертые блюда, на 15-е сутки смеси отменены.

Объем и длительность инфузионной терапии водно-солевыми растворами определялись выраженностью интоксикации, площадью эпидермолиза. С первого дня госпитализации назначены системные глюкокортикостероиды из расчета 5 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон) внутривенно капельно. Тем не менее на фоне терапии кожный процесс прогрессировал в течение 2 дней, поэтому на 3-и сутки госпитализации доза была увеличена до 7 мг/кг/сут с последующим снижением (длительность курса составила 21 день).

Через 2 дня наметилась положительная динамика кожного процесса: новых высыпаний не отмечалось, буллезные элементы не появлялись, однако



на 6-е сутки температура тела повысилась до фебрильной, в крови в динамике повысился уровень СРБ (2,12; 4,64 и 12,0 мг/л) и прокальцитонина (0,425 нг/мл). Учитывая появление клинико-лабораторных признаков бактериального воспаления, в лечение включили ванкомицин в дозе 740 мг внутривенно 2 раза в сутки. В последующие дни при сохранении интоксикации, фебрильной температуры появился влажный кашель с мокротой зеленоватого цвета, отмечена отрицательная динамика лабораторных показателей (лейкоциты  $16,9 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные нейтрофилы 82%, лимфоциты 11%; повышение СОЭ до 23 мм/ч, уровня СРБ до 16,183 мг/дл и прокальцитонина до 0,766 нг/мл). По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки пневмония исключена. Однако перечисленное послужило основанием к добавлению амикацина (15 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). На фоне данной терапии через сутки температура снизилась до 37,5 °С, наметилась тенденция к улучшению состояния (кашель стал редким, улучшились аппетит и самочувствие) и лабораторных показателей (через 3 дня уровень СРБ снизился до 3,881 мг/дл, прокальцитонина — до 0,495 нг/мл). Таким образом, длительность антибактериальной терапии составила 12 дней. Одновременно с первого дня госпитализации вводились внутривенные иммуноглобулины из расчета 0,5 г/кг массы тела (в течение 7 дней), побочных реакций не наблюдалось.

Местная терапия ввиду выраженного болевого синдрома проводилась с применением обезболивающих препаратов (морфин 1% 4,0 мл внутривенно титрованием, трамадол 6,0 мл внутривенно титрованием, кетамин 5% 2,0 мл внутривенно). Кожные покровы обрабатывались водным раствором хлоргексидина 2 раза в сутки, фукоцином 2 раза в сутки, мирамистином (спрей) 2 раза в сутки, для улучшения эпителизации использовалось облепиховое масло 4 раза в сутки. Офтальмологом назначены антисептические, антибактериальные, противовирусные препараты местно. На 15-е сутки от начала лечения в стационаре при обследовании выявлено изъязвление роговицы, к местной терапии добавлен корнерегель

по 1 капле 4 раза в сутки, через 7 дней ткань роговицы эпителизировалась. Стоматологом рекомендованы антисептическая обработка слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ раствором мирамистина, аппликация мази (метилурациловая мазь 5 раз в сутки, гидрокортизоновая мазь 2 раза в день). Аналогичные антисептические препараты применялись для обработки слизистых оболочек наружных половых органов.

Пациентка выписана на 27-й день в удовлетворительном состоянии. Общий анализ крови при выписке: лейкоциты  $6,6 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 54,4%, моноциты 5,9%, эозинофилы 5,3%, лимфоциты 33,2%, базофилы 1,2%, СОЭ 23 мм/ч; уровень СРБ снизился (0,066 мг/л). Общий анализ мочи без патологических изменений. Рекомендовано диспансерное наблюдение педиатра, аллерголога-иммунолога, офтальмолога.

Таким образом, анализ клинико-anamnestических данных представленного клинического случая позволяет сделать следующие выводы: учитывая фармакотерапевтический анамнез, согласно которому ребенок ранее неоднократно получал флемоксин-солютаб, не исключается вероятность формирования сенсibilизации, что при повторном введении препарата послужило причиной развития клинической картины токсического эпидермального некролиза. Следовательно, введение цефазолина и цефтриаксона в первые 3 сут от начала лечения, возможно, явилось усугубляющим состояние ребенка фактором, поскольку данные препараты и флемоксин-солютаб имеют сходные функциональные группы, отвечающие за развитие перекрестных аллергических реакций.

## Заключение

Токсический эпидермальный некролиз — тяжелое, угрожающее жизни заболевание, терапия которого требует комплексного индивидуального подхода и должна включать системные глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, адекватную местную терапию и по показаниям антибиотикотерапию.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology: National Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 656. (in Russ.)]
2. Hsu D.Y., Brieve J., Silverberg N.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. J Am Acad Dermatol 2017; 76(5): 811–817. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.024
3. Fakoya A.O.J., Omenyi P., Anthony P., Anthony F., Etti P., Otohinyo D.A., Olunu E. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. Open Access Maced J Med Sci 2018; 6(4): 730–738. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148
4. Arderm-Jones M.R., Friedmann P.S. Skin manifestations of drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011; 71(5): 672–683. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03703.x
5. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 352. [Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 352. (in Russ.)]

6. Hoetzenecker W., Mehra T., Saulite I., Glatz M., Schmid-Grendelmeier P., Guenova E. et al. Toxic epidermal necrolysis. F1000Res 2016; 5: F1000 Faculty Rev-951. DOI: 10.12688/f1000research.7574.1
7. Chung W.H., Hung S.I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Allergol Int 2010; 59(4): 325–332. DOI: 10.2332/allergo-int.10-RAI-0261
8. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., Shear N.H., Naldi L., Roujeau J.C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92–96.
9. Клинические рекомендации. Некролиз токсический эпидермальный (синдром Стивенса–Джонсона) МКБ 10: L51.1/L51.2 Год утверждения: 2016 [Clinical recommendations. Toxic epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome) ICD 10: L51. 1/L51. 2. 2016 (in Russ.)] <http://www.rodv.ru/>
10. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей – клиника, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64: 1: 99–102. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Lyell's syndrome in children – clinical features, treatment. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(1): 99–102. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102
11. McPherson T., Exton L., Biswas S., Creamer D., Dziewulski P., Newell L. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. Br J Dermatol 2019; 181(1): 37–54. DOI: 10.1111/bjd.17841
12. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of literature. Pediatrics 2003; 112(6 Pt.1): 1430–1436.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.