

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Синдром Стивенса—Джонсона после лечения ритуксимабом у больной с В-клеточной лимфомой из малых лимфоцитов, аутоиммунной гемолитической анемией и антифосфолипидным синдромом

Stevens-Johnson Syndrome after Treatment of Female Patient with Small Lymphocytic B-Cell Lymphoma, Autoimmune Hemolytic Anemia and Antiphospholipid Antibody Syndrome with Rituximab

*А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина,
Т.И. Колошейнова, Е.К. Егорова, Е.И. Пустовая*

*AL Melikyan, IN Subortseva, AM Kovrigina,
TI Kolosheinova, EK Egorova, EI Pustovaya*

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый
Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian
Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Синдром Стивенса—Джонсона относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа, при котором отмечается поражение кожи и слизистых оболочек. У взрослых синдром Стивенса—Джонсона, как правило, обусловлен введением лекарственных средств или злокачественным процессом. Представлено наблюдение синдрома Стивенса—Джонсона после лечения ритуксимабом у больной с В-клеточной лимфомой из малых лимфоцитов, аутоиммунной гемолитической анемией, антифосфолипидным синдромом. Интерес представляет как редко встречающееся сочетание синдрома Стивенса—Джонсона, В-клеточной лимфомы из малых лимфоцитов, так и факт развития тяжелой системной аллергической реакции замедленного типа на введение ритуксимаба. Правильно собранный анамнез, клиническая картина заболевания позволили уже на ранних сроках болезни диагностировать синдром Стивенса—Джонсона и назначить адекватную терапию. В результате проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось. Полностью купированы симптомы общей интоксикации, наблюдалась полная эпителизация эрозивных дефектов. Таким образом, представленное в работе клиническое наблюдение показывает, что своевременная диагностика, проведение комплексной медикаментозной терапии, тщательный уход могут в кратчайшие сроки, предупредив развитие осложнений, вылечить заболевание.

Stevens-Johnson syndrome is a severe delayed type systemic allergic reaction which affects the skin and mucous membranes. In adults, Stevens-Johnson syndrome is usually caused by the administration of drugs or a malignant process. The paper presents a case of Stevens-Johnson syndrome after the treatment of a female patient with small lymphocytic B-cell lymphoma, autoimmune hemolytic anemia and antiphospholipid antibody syndrome with rituximab. A rare combination of Stevens-Johnson syndrome and small lymphocytic B-cell lymphoma of small lymphocytes, as well as the development of severe delayed type systemic allergic reaction to introduction of rituximab are of special interest. A detailed medical history and the clinical manifestations of the disease allowed to diagnose Stevens-Johnson syndrome at early stages and prescribe an adequate therapy. As a result of the treatment, the patient's condition has improved considerably. Symptoms of general toxicity were arrested completely; there was a complete epithelization of erosive defects. Therefore, the presented clinical observation shows that timely diagnosis, complex drug therapy, and comprehensive care can cure the diseases as soon as possible and prevent complications.

Ключевые слова: Синдром Стивенса—Джонсона, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, ритуксимаб.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, rituximab.

Получено: 28 июля 2016 г.

Received: July 28, 2016

Принято в печать: 6 декабря 2016 г.

Accepted: December 6, 2016

Для переписки: Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук,
Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167;
тел.: +7(495)612-44-71; e-mail: soubortseva@yandex.ru

For correspondence: Irina Nikolaevna Subortseva, PhD, 4a Novyi
Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167;
Tel.: +7(495)612-44-71; e-mail: soubortseva@yandex.ru

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Синдром Стивенса—Джонсона после лечения ритуксимабом у больной с В-клеточной лимфомой из малых лимфоцитов, аутоиммунной гемолитической анемией и антифосфолипидным синдромом. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):120–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-120-127

For citation: Melikyan AL, Subortseva IN, Kovrigina AM, et al. Stevens-Johnson Syndrome after Treatment of Female Patient with Small Lymphocytic B-Cell Lymphoma, Autoimmune Hemolytic Anemia and Antiphospholipid Antibody Syndrome with Rituximab. Clinical oncohematology. 2017;10(1): 120–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-120-127

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса—Джонсона относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа (иммунокомплексным) и представляет собой тяжелый вариант течения многоформной эритемы, при которой отмечается поражение кожи и слизистых оболочек. Впервые описан в 1922 г. педиатрами А.М. Стивенсом и Ф.Ч. Джонсоном как новый синдром, при котором у больных наблюдаются лихорадка, сыпь, стоматит и поражение глаз. Заболеваемость составляет 2–7 случаев на 1 000 000 населения в год [1, 2].

Выделяют **четыре группы причин** развития синдрома Стивенса—Джонсона [3].

1. **Лекарственные средства.** Острая токсико-аллергическая реакция может развиваться в ответ на введение лечебной дозы лекарственного препарата. Наиболее частая причина — антибиотики (особенно пенициллинового ряда) — до 55 %, нестероидные противовоспалительные средства — до 25 %, сульфаниламиды — до 10 %, витамины — до 8 %, местные анестетики — до 6 %, другие группы препаратов (противоэпилептические средства: карбамазепин, барбитураты, вакцины, а также героин) — до 18 %.
2. **Инфекционные агенты.** Выделяют инфекционно-аллергическую форму, связанную с вирусами (герпес, ВИЧ, грипп, гепатит и др.), микоплазмами, риккетсиями, различными бактериальными возбудителями (β -гемолитический стрептококк группы А, *Corynebacterium diphtheriae*, микобактерии и др.), грибковыми и протозойными инфекциями.
3. **Онкологические заболевания.**
4. **Идиопатический синдром Стивенса—Джонсона** диагностируется в 25–50 % случаев.

В недавних исследованиях показано, что существует генетическая предрасположенность к гиперчувствительности к различным лекарственным средствам. Например, HLA-B*1502 тесно связан с синдромом Стивенса—Джонсона, вызванным карбамазепином, ацетазоламидом, этосукциамидом, ламотриджином, фенобарбиталом, фенитоином, вальпроатом натрия; HLA-B*5801 — с аллопуринол-индуцированным синдромом Стивенса—Джонсона [4].

Иммунный ответ может быть обусловлен связыванием лекарственного средства (антигена) с определенным HLA-аллелем (например, HLA-B*1502) на кератиноцитах, которые являются основными антигенпредставляющими клетками при синдроме

Стивенса—Джонсона. Затем специфические рецепторы Т-клеток CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов распознают комплекс «препарат + HLA» (рис. 1) [5].

Патогенез до настоящего времени не совсем ясен. Предполагают, что ведущую роль в развитии синдрома Стивенса—Джонсона играют реакции цитотоксического типа. Поверхностные молекулы собственной клетки распознаются иммунной системой как антигены. Такие поверхностные молекулы имеют чужеродную природу (фиксированные микробные продукты, лекарственные средства) или являются модифицированными собственными структурами (например, вследствие мутации). В результате специфического распознавания синтезируются иммуноглобулины классов М и G, которые визуализируют антигены для комплемента, естественных киллеров и фагоцитов. И под действием этих факторов происходит повреждение клетки-мишени (цитоллиз). При синдроме Стивенса—Джонсона цитотоксические реакции направлены на разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген. Состояние напоминает гиперчувствительность, характеризующуюся отсроченной реакцией в ответ на начальную экспозицию антигена и более тяжелой реакцией при повторной его экспозиции.

Вследствие сигналов иммунной системы цитотоксические лейкоциты и NK-клетки мигрируют в эпидермис кожи, где продуцируют большое количество иммунных медиаторов (например, растворимый FasL [sFasL], перфорин, гранзим В и гранулизин) во внеклеточное пространство. В частности, секретируемый гранулизин приводит к апоптозу

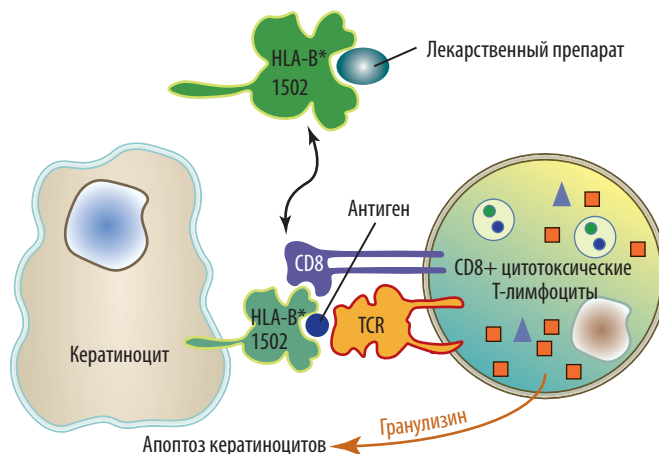


Рис. 1. Модель апоптоза кератиноцитов (цит. по [5])
TCR — Т-клеточный рецептор.

Fig. 1. Keratinocyte apoptosis model (cited according to [5])
TCR — T-cell receptor.

кератиноцитов, обширным некрозам эпидермиса и образованию пузырей. Остальные ферменты секретируются в меньшем количестве. В инициации апоптоза кератиноцитов придается значение разрушению Fas-рецептора и его лиганда FasL. Апоптоз кератиноцитов приводит к отслойке эпидермиса от дермы, что обуславливает клинические проявления и тяжесть патологического процесса (рис. 2) [5].

Синдром Стивенса—Джонсона чаще наблюдается в возрасте 20–40 лет, однако описаны случаи его развития и у 3-месячных детей. Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин. Как правило (85 % случаев), заболевание начинается с проявлений инфекции верхних дыхательных путей. Продромальный гриппоподобный период длится 1–14 дней и характеризуется лихорадкой, общей слабостью, кашлем, болью в горле, головной болью, артралгией. Иногда отмечается рвота и диарея. Поражение кожи и слизистых развивается стремительно, обычно через 4–6 дней, может локализоваться на любом участке тела, но более характерны симметричные высыпания на разгибательных поверхностях предплечий, голеней, тыла кистей и стоп, на лице, половых органах, слизистых оболочках. Появляются отечные четко отграниченные уплощенные папулы розово-красного 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, пузырьки, эрозивные участки, покрытые желтовато-серым налетом. После вскрытия крупных пузырей на коже и слизистых оболочках образуются сплошные кровотокающие болезненные

очаги. Высыпания сопровождаются жжением и зудом. Редко развивается бронхолит, колит, проктит. Из общих симптомов характерны лихорадка, головная боль и боль в суставах [6]. Летальность при синдроме Стивенса—Джонсона составляет 16–25 % [7, 8].

Для определения риска смерти от синдрома Стивенса—Джонсона используют шкалу SCORTEN. В данную шкалу включены следующие критерии: возраст старше 40 лет, наличие злокачественного новообразования, ЧСС > 120/мин, отслойка кожи более 10 % поверхности тела, мочевины более 10 ммоль/л, глюкоза более 14 ммоль/л, уровень бикарбонатов менее 20 ммоль/л. Каждый из признаков оценивается в 1 балл. Риск смерти оценивается по сумме баллов: 0–1 балл — $\geq 3,2$ %; 2 балла — $\geq 12,1$ %; 3 балла — $\geq 35,3$ %; 4 балла — $\geq 58,3$ %; 5 баллов и более — ≥ 90 % [9].

При установлении причины развития синдрома Стивенса—Джонсона необходимо немедленно прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора (например, отменить лекарственное средство) [10].

Системные глюкокортикостероиды длительное время применялись как препараты выбора в лечении синдрома Стивенса—Джонсона. В последние годы отношение к ним при данной патологии стало более сдержанным. Обобщение опыта лечения и анализ имеющейся информации свидетельствуют о том, что длительное применение глюкокортикостероидов при синдроме Стивенса—Джонсона не только не улучшает прогноз, но даже увеличивает риск септических осложнений и может привести к росту числа летальных исходов [11, 12].

Внутривенные иммуноглобулины. Современные научные исследования по Fas-индуцированному

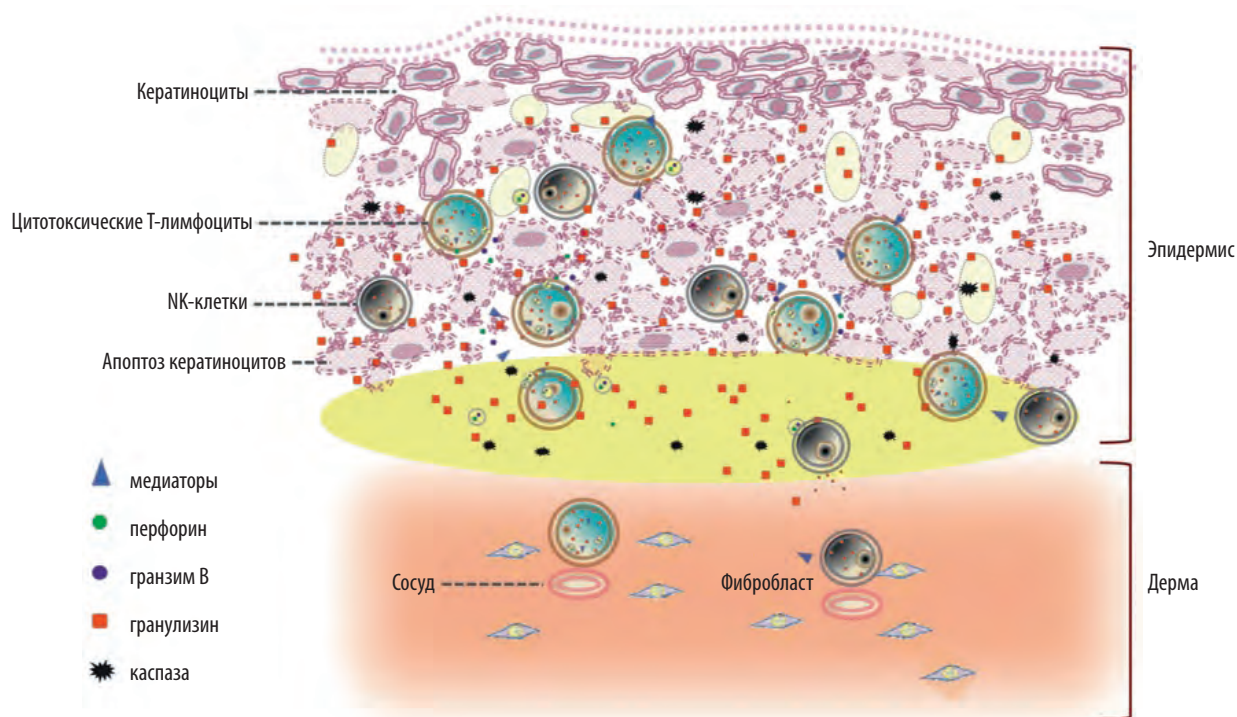


Рис. 2. Патогенез эпидермального некроза и распространенного апоптоза кератиноцитов при синдроме Стивенса—Джонсона (цит. по [5])

Fig. 2. Pathogenesis of epidermal necrosis and extensive keratinocyte apoptosis in Stevens-Johnson syndrome (cited according to [5])

апоптозу кератиноцитов, играющему важную роль в патогенезе синдрома Стивенса—Джонсона, позволили разработать новые подходы к лечению. В настоящее время в мировой практике широко применяются внутривенные иммуноглобулины, содержащие естественные анти-Fas-антитела [13–16].

Иммуномодулирующие средства. С целью элиминации из кровеносного русла биологически активных веществ и цитокинов может применяться плазмаферез и гемосорбция. Имеются сообщения об успешном использовании при синдроме Стивенса—Джонсона циклоспорина и циклофосамида, хотя описаны случаи циклофосамид-индуцированного заболевания [17–19].

Местное лечение. При поражении глаз необходим ежедневный осмотр офтальмолога/дерматолога.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95 % случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунные реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro* (рис. 3) [20].

В постмаркетинговых исследованиях FDA (Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) сообщалось о 12 448 нежелательных явлениях, связанных с ритуксимабом. Чаще всего возникают инфузионные реакции, инфекционные осложнения, а также осложнения со стороны всех органов и систем. Со стороны кожи нежелательными явлениями чаще бывают зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция. Только в 2001 г. появилось первое сообщение о развитии ритуксимаб-индуцированного тяжелого васкулита, в 2002 г. — о развитии синдрома Стивенса—Джонсона после лечения ритуксимабом пациентки с фолликулярной лимфомой. В 2013 г. компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош» сообщила о редких случаях тяжелых кожных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса—Джонсона у больных с аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями системы крови. Данная информация была внесена в инструкцию по применению лекарственного препарата [20, 21].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная, 53 года. В июле 2013 г. появились жалобы на утомляемость, головную боль, боль в пояснице, похудение на 5 кг за 6 мес. При комплексном об-

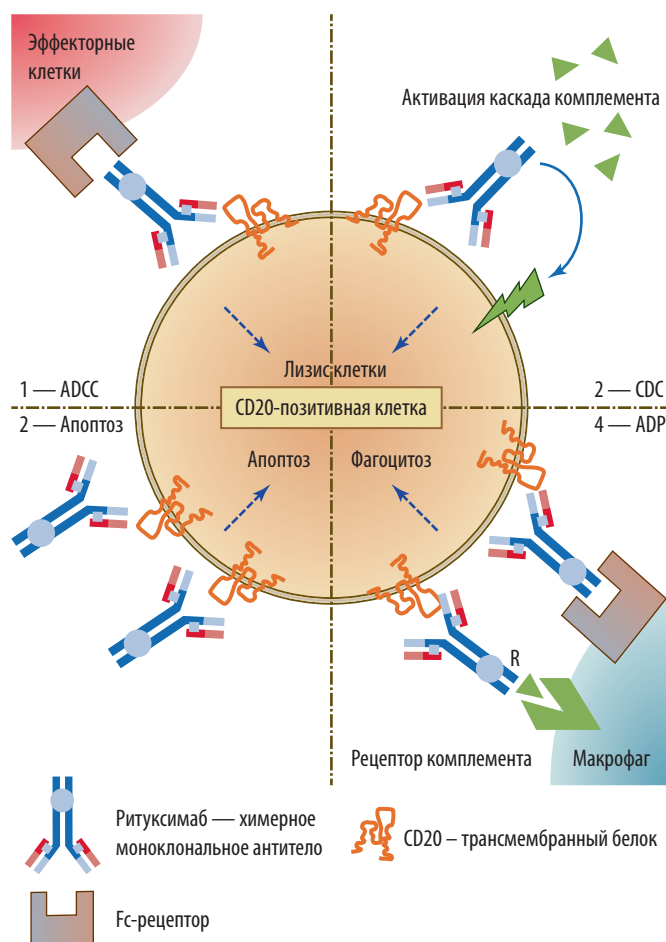


Рис. 3. Механизм действия ритуксимаба (цит. по [20]):

1 — антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (ADCC). Эффекторные клетки включают NK-клетки и клетки фагоцитоза, такие как моноциты и макрофаги, которые экспрессируют рецепторы Fc; 2 — комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC); 3 — прямые эффекты связывания (индукция апоптоза и сенсibiliзации к другим химиотерапевтическим средствам); 4 — антителозависимый фагоцитоз (ADP)

Fig. 3. The mechanism of action of rituximab (cited according to [20]):

1 — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Effector cells include NK cells and phagocytosis cells, such as monocytes and macrophages, which express Fc receptors; 2 — complement-dependent cytotoxicity (CDC); 3 — direct binding effects (induction of apoptosis and sensitization to other chemotherapeutic agents); 4 — antibody-dependent phagocytosis (ADP)

следовании тяжелых сопутствующих заболеваний не выявлено. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 57 г/л, эритроциты — $1,9 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $130 \times 10^9/л$, лейкоциты — $4,7 \times 10^9/л$. В миелограмме — расширение эритроидного ростка до 70 %. Состояние расценено как миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия. Проводилась гемозаместительная терапия, назначены витамин В₁₂, фолиевая кислота.

В мае 2014 г. больная обратилась в Гематологический научный центр. При обследовании в клиническом анализе крови: анемия (трансфузионно-зависимая), в биохимическом анализе — гиперпротеинемия. Лактатдегидрогеназа — 604 ЕД/л. При иммунофенотипировании: моноклональная популяция В-лимфоцитов с фенотипом В-клеточного хронического лимфолейкоза. Выявлена

В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина. Секреция клонов 2 Gk (9,3 г/л, 6,2 г/л), 1 Gл (следы). Прямая проба Кумбса — слабо положительная. При инструментальных методах исследования выявлено увеличение лимфатических узлов в шейно-надключичных областях до 1,2 см, в забрюшинном пространстве — единичные до 2 см. В пунктате костного мозга отмечалось расширение эритроидного ростка до 46 %. При гистологическом исследовании: костный мозг гипоклеточный за счет интенсивной лимфоидной инфильтрации из мелких лимфоидных клеток с округлыми ядрами, с несколько комковатой структурой хроматина, расположенные как меж-, так и паратрабекулярно. Опухолевые клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20, коэкспрессируют CD5, CD23. Не экспрессируют BCL-6, отрицательны при реакции с CD10 (рис. 4).

Установлен диагноз лимфомы из малых лимфоцитов, аутоиммунной гемолитической анемии. В связи с тем, что проявления злокачественного лимфопролиферативного заболевания были минимальными, без развернутой картины хронического лимфоцитарного лейкоза, на первый план выступала гемолитическая, трансфузионно-зависимая анемия, начата терапия ритуксимабом в монорежиме.

После 4-го введения ритуксимаба у пациентки появились жалобы на головную боль, слабость. Выполнено МРТ, патологии не выявлено. После 5-го введения у больной развилось осложнение — геморрагический васкулит, язвенно-некротическая форма, токсического генеза. Пациентка была госпитализирована в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. Одновременно больная была направлена в НИИ ревматологии.

При осмотре: поражение кожи острогиперемического характера. Высыпания локализованы на коже голеней, бедер, плеч, тыльной поверхности кистей; представлены обширными геморрагическими пятнами неправильных очертаний, синюшно-багровой окраски на фоне неизменной кожи. На коже левой голени пузыри с геморрагическим содержимым. Кожа вне очагов нормальной окраски.

При дообследовании выявлены антитела к кардиолипину: IgM 19,7 MPL, IgG > 120 GPL; антитела к β2-гликопротеиду I: IgM 14,6 ЕД/мл, IgG > 100 ЕД/мл. ВА (волчаночный антикоагулянт) — отрицательный.

Проводилось лечение: преднизолон 50 мг/сут, антибиотики (амоксциллин + клавулановая кислота), противогрибковые средства (флуконазол), местно — клобетазол, левомеколь мазь. На фоне такой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде эпителизации дефектов кожи, удалось купировать островоспалительные явления.

Пациентка вновь обратилась в Гематологический научный центр в феврале 2015 г. Состояние расценено как удовлетворительное. Сохранялись умеренная анемия, слабый гемолиз. При дообследовании: антитела к кардиолипину — IgM, IgA, IgG 43,7 ЕД/мл (норма 0–12 ЕД/мл); антитела к β2-гликопротеиду I — IgM > 200 мкг/л (норма 0–20 мкг/л). Это позволило установить диагноз: моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. Аутоиммунная гемолитическая анемия. Вторичный антифосфолипидный синдром.

После проведения 6 процедур плазмафереза отмечена дальнейшая положительная динамика с полной эпителизацией язвенных дефектов (рис. 5). Планируется проведение антикоагулянтной терапии, лечение основного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к антигену CD20, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Монотерапия ритуксимабом или добавление препарата к схемам противоопухолевого лечения позволили существенно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения неходжкинских лимфом [22, 23]. Данные о побочных эффектах, полученные при проведении клинических исследований, не могут быть использованы напрямую для сравнения с результатами других клинических исследований, а также для прогнозирования побочных эффектов в обычной медицинской практике. В исследованиях сообщают лишь умеренную токсичность ритуксимаба, большинство побочных реакций легкой и умеренной степени тяжести [24–28]. Более серьезные токсические нежелательные явления наблюдаются редко и ограничиваются описанием отдельных случаев. Например, облитерирующий бронхит, связанный с ритуксимабом [25], кровохарканье и смерть через 3 дня после инфузии [27], фатальная реактивация цитомегаловирусной инфекции [29]. Отчеты о кожной токсичности обычно ограничиваются описанием крапивницы или зуда, хотя в 1 исследовании ритуксимабом в качестве монотерапии в 1 из 38 наблюдений отменен из-за лихорадки и болезненной эритемы. Несколько больных отмечали появление связанных с инфузией кожных высыпаний [30]. Первое наблюдение синдрома Стивенса—Джонсона после лечения ритуксимабом описано в 2002 г. [21].

Дифференциальный диагноз синдрома Стивенса—Джонсона должен проводиться с другими буллезными расстройствами, токсическим эпидермальным некролизом, посттромбофлебитическими язвами при антифосфолипидном синдроме. Временные рамки развития реакции в виде изменений кожи после введения ритуксимаба делают его наиболее вероятным этиологическим фактором. Синдром Стивенса—Джонсона представляет собой острую реакцию на лекарственный препарат и характеризуется острым развитием эрозий на слизистой оболочке ротовой полости и некроза кожи. Он быстро прогрессирует и при отсутствии терапии приводит к смерти [31]. Клиническая картина и течение заболевания согласуются с диагнозом «синдром Стивенса—Джонсона». Диагноз «синдром Стивенса—Джонсона» не только клинический, он должен включать гистологическое исследование биоптата пораженного участка кожи [32]. В данном клиническом наблюдении биопсия кожи не проводилась.

Оптимальная медицинская тактика ведения синдрома Стивенса—Джонсона требует ранней

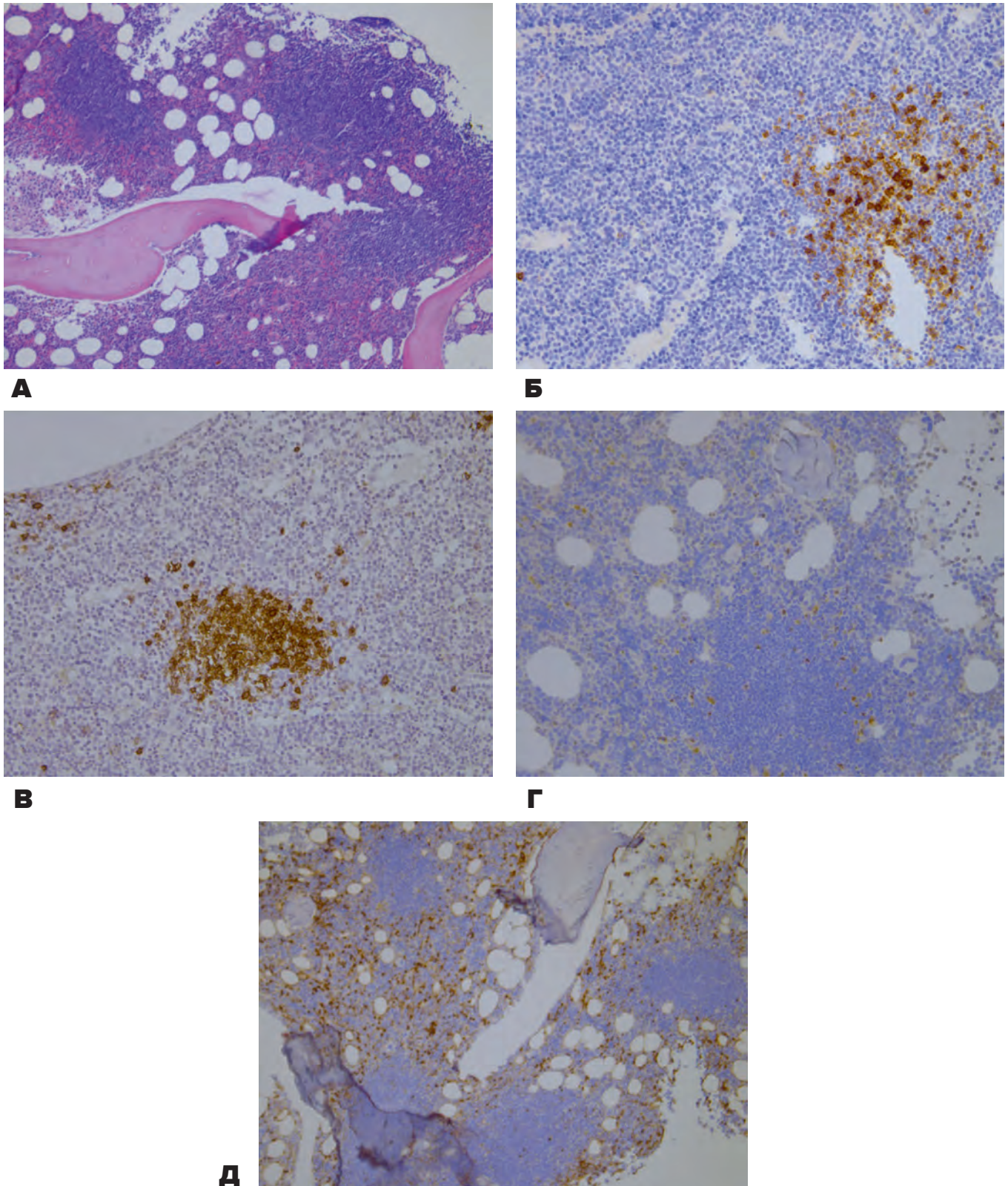


Рис. 4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга:

А — трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза отмечается очагово-интерстициальная инфильтрация из мелких лимфоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — экспрессия лимфоидными клетками CD20. Иммуноферментный метод, $\times 200$; В — экспрессия лимфоидными клетками CD23. Иммуноферментный метод, $\times 200$; Г — реакция с антителами к CD10. Отсутствие экспрессии лимфоидными клетками CD10. «Внутренний» контроль — положительные клетки гранулоцитарного ряда. Иммуноферментный метод, $\times 200$; Д — реакция с антителами к BCL-6. Клетки лимфоидных очажков отрицательны (положительные клетки гранулоцитарного ряда). Иммуноферментный метод, $\times 200$

Fig. 4. Histological and immunohistochemical tests of the bone marrow trepanobiopsy:

А — bone marrow trepanobiopsy. There is focal interstitial infiltration of small lymphoid cells among myelopoiesis elements. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$; Б — expression with lymphoid cells CD20. Immunoenzyme method, $\times 200$; В — expression with lymphoid cells CD23. Immunoenzyme method, $\times 200$; Г — reaction with antibodies against CD10. Absence of expression CD10 with lymphoid cells. «Internal» control: granulocyte cells are positive. Immunoenzyme method, $\times 200$; Д — reaction with antibodies against BCL-6. Cells of lymphoid foci are negative (granulocyte cells are positive). Immunoenzyme method, $\times 200$

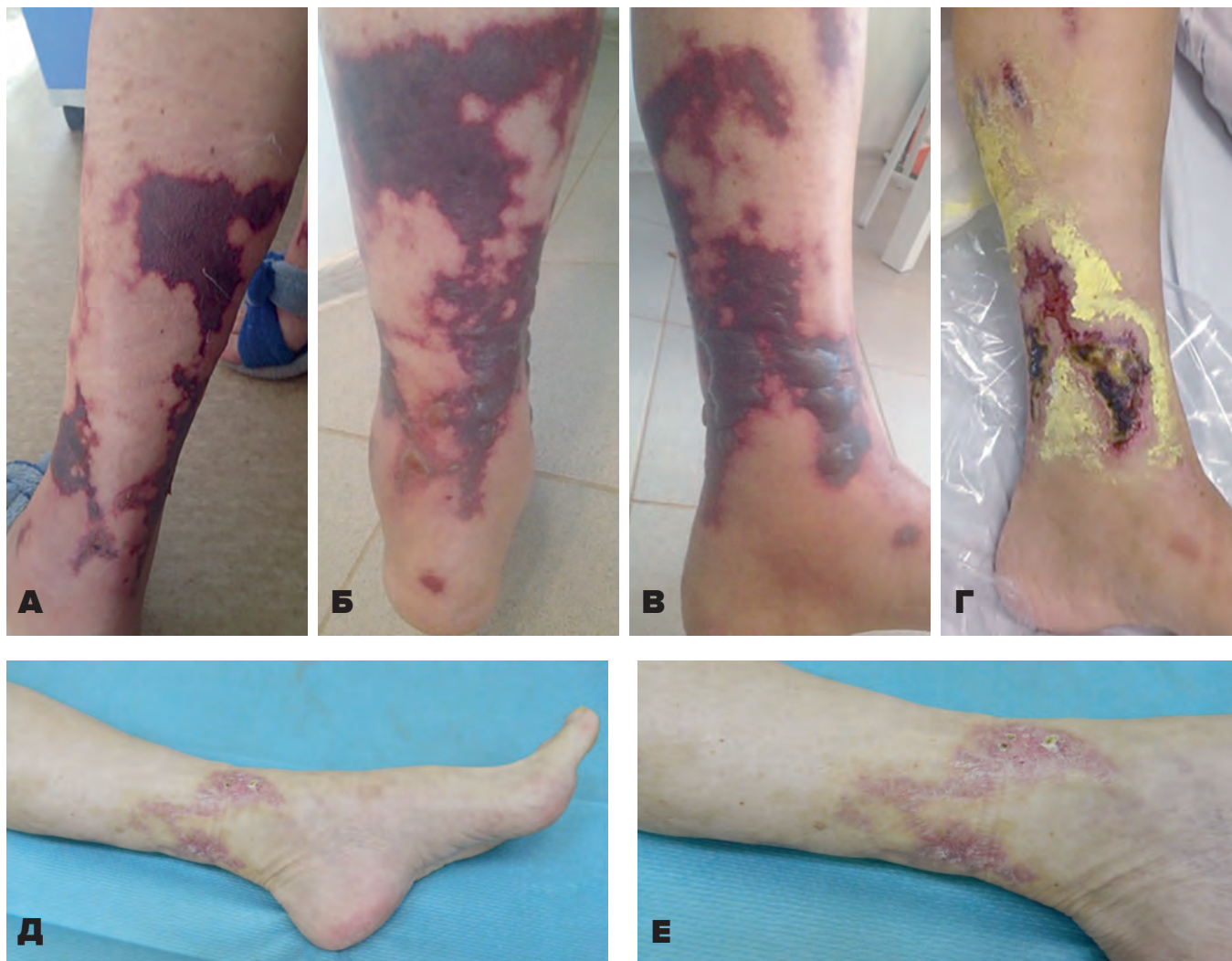


Рис. 5. Поражение кожи при синдроме Стивенса—Джонсона: А–Г — до лечения; Д, Е — после лечения

Fig. 5. Skin lesions in Stevens-Johnson syndrome: А–Г — before treatment; Д, Е — after treatment

диагностики, немедленной отмены этиологически значимого лекарственного средства и начала специфического лечения. Таким образом, перечень препаратов, принимаемых больным с синдромом Стивенса—Джонсона, должен сокращаться до абсолютного минимума, необходимо проводить соответствующие замены лекарственных средств и отдавать предпочтение препаратам с коротким периодом полувыведения. Поддерживающее лечение синдрома Стивенса—Джонсона аналогично такому при тяжелых термических ожогах и направлено на уменьшение осложнений, послуживших главной причиной смертности. Основная терапевтическая задача при синдроме Стивенса—Джонсона — исключить повторное воздействие аллергена на организм. Проводятся неспецифическая дезинтоксикационная терапия и коррекция гиповолемии, прилагается максимум усилий для предотвращения появления осложнений. Отменяются все лекарственные средства, принимаемые пациентом в течение предшествующего заболеванию месяца. Прием всех препаратов максимально ограничивается до необходимых пациенту по жизненным показаниям. Больного следует поместить в изолированную палату, в которой соз-

даются стерильные условия с целью предотвратить госпитальные инфекции, а также для профилактики бактериальных осложнений. Пациенту назначается строгая гипоаллергенная диета. После каждого приема пищи рекомендуется полоскание полости рта антисептическими растворами.

Синдром Стивенса—Джонсона является серьезным заболеванием, требующим ранней диагностики, госпитализации больного, тщательного ухода и наблюдения, рациональной медикаментозной терапии. Своевременная диагностика, рациональное комплексное лекарственное лечение, тщательный уход и динамическое наблюдение за состоянием позволили в кратчайшие сроки, предупредив развитие осложнений, вылечить больную.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина, Т.И. Колошейнова, Е.К. Егорова.

Подготовка рукописи: А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(6):803–13. doi: 10.1586/eci.11.66.
2. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1521–32. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201ed.
3. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients—Treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016;65(1):74–81. doi: 10.1016/j.alit.2015.09.001.
4. Teh LK, Selvaraj M, Bannur Z, et al. Coupling Genotyping and Computational Modeling in Prediction of Anti-epileptic Drugs that cause Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis for Carrier of HLA-B*15:02. *J Pharm Pharm Sci.* 2016;19(1):147–60. doi: 10.18433/J38G7X.
5. 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/allergolint.10-rai-0261.
6. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med.* 2015;10(2):519–24. doi: 10.3892/etm.2015.2549.
7. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): Structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769–73. doi: 10.1016/0895-4356(96)00035-2.
8. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33–40. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.
9. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149–53. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
10. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(6):736–41. doi: 10.1016/j.bjps.2016.04.018.
11. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens–Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21(2):101–5. doi: 10.2500/108854100778250914.
12. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):144–8. doi: 10.2340/00015555-0214.
13. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282(5388):490–3. doi: 10.1126/science.282.5388.490.
14. 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(4):543–9. doi: 10.1016/j.intimp.2005.11.012.
15. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. TEN-IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):26–32. doi: 10.1001/archderm.139.1.26.
16. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:497–502.
17. Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher.* 2002;6(3):225–8. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00409.x.
18. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):458–61. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70497-4.
19. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1985;121(12):1548–9. doi: 10.1001/archderm.1985.01660120074023.
20. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab – a critical care perspective. *Crit Care.* 2012;16(4):231. doi: 10.1186/cc11304.
21. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol.* 2002;13(12):1948–50. doi: 10.1093/annonc/mdf350.
22. Johnson PW, Glennie MJ. Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1619–23. doi: 10.1054/bjoc.2001.2127.
23. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 138 с.
[Subortseva IN. Kliniko-biologicheskie osobennosti pervichnoi ekstranodal'noi diffuznoi B-krupnokletочноi limfomy. (Clinical and biological features of the primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma.) [dissertation] Moscow; 2013. 138 p. (In Russ)]
24. Foran JM, Gupta RK, Cunningham D, et al. A UK multicentre phase II study of rituximab in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response. *Br J Haematol.* 2000;109(1):81–8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01965.x.
25. Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Single agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1851–7.
26. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90(6):2188–95.
27. Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1999;10:655–61.
28. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2153–64.
29. Suzan F, Ammor M, Ribrag V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a post-transplantation lymphoproliferative disorder. *N Engl J Med.* 2001;345(13):1000. doi: 10.1056/NEJM200109273451315.
30. Walewski J, Kraszewska E, Mioduszewska O, et al. Rituximab (Mab-thera™, Rituxan™) in patients with recurrent indolent lymphoma. *Med Oncol.* 2001;18(2):141–8. doi: 10.1385/mo:18:2:141.
31. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. Burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23(2):87–96. doi: 10.1097/00004630-200203000-00004.
32. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):153–9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.06.007.