

А.А. Лепехова, А.С. Алленова, О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, Е.В. Канарейкина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза на основании данных литературы

Авторами выполнен анализ 39 оригинальных исследований, касающихся изучения эффективности терапии токсического эпидермального некролиза (ТЭН) и синдрома Стивенса–Джонсона (ССД), 8 из которых были исключены ввиду малой выборки больных, а также применения комбинированной терапии. В работе оценена эффективность применения внутривенного иммуноглобулина (IVIg), системных глюкокортикостероидов, циклоспорина А, биологических препаратов (этарнерцепт, инфликсимаб), талидомида и плазмафереза в лечении ССД, ТЭН, ССД/ТЭН на основании шкалы SCORTEN и уровня смертности. Наиболее целесообразным в лечении ТЭН оказалось применение пульс-терапии системными глюкокортикостероидами (1000 мг в течение 3 дней) только в фазе прогрессирования заболевания. Другие исследователи указывали на высокий риск развития сепсиса при применении системных глюкокортикостероидов. У больных, получавших высокие дозы IVIg (≥ 2 г/кг), смертность была в 2,5 раза ниже по сравнению с меньшими дозами IVIg. Количество летальных исходов в группе циклоспорина А (3 мг/кг в сутки) было в 3,3 раза ниже. Плазмаферез может применяться при неэффективности других препаратов или в качестве дополнительной терапии. Высокий уровень смертности наблюдался у больных, получавших талидомид. Таким образом, эффективность того или иного метода терапии, а также прогноз заболевания в большей степени зависят от тяжести процесса, наличия и вида сопутствующей патологии (например, тяжелое течение и негативный исход у онкологических пациентов), что говорит о необходимости проведения крупных многоцентровых рандомизированных клинических и экспериментальных исследований в будущем.

Ключевые слова: Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эффективность, лечение.

(Для цитирования: Лепехова А.А., Алленова А.С., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Канарейкина Е.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза на основании данных литературы. Вестник РАМН. 2019;74(3):157–166. doi: 10.15690/vramn1051)

157

Введение

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются тяжелыми, жизнеугрожающими лекарственно-индуцированными

заболеваниями кожи, нередко приводящими к летальному исходу.

Сульфаниламиды, аллопуринол, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и нестероидные противовоспалительные средства в большинстве случаев являются

Anfisa A. Lepekhova, Anastasiya S. Allenova, Olga Yu. Oliyova,
Nataliya P. Teplyuk, Elizaveta V. Kanareikina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Evaluation of the Effectiveness of Therapy for Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review

39 original articles were analyzed. 8 of them were excluded due to the small sample of patients. The effectiveness of the intravenous Ig, systemic glucocorticosteroids, cyclosporin A, biological agents (etanercept, infliximab, thalidomide) on the basis of the SCORTEN scale and the number of lethal outcomes was evaluated. Information was searched for the following databases: PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Cochrane Library. The systemic glucocorticosteroid (GCs) pulse therapy using only in the phase of disease progression was the most appropriate. Some authors showed a high risk of sepsis development in patients treated with GCs. In patients who received high doses of IVIg (≥ 2 g/kg), mortality was 2.5 times lower compared to the lower one. The number of lethal outcomes in the Cyclosporin A (3 mg/kg/day) group was 3.3 times lower. A high mortality rate was observed in patients receiving thalidomide. The effectiveness of a particular method of therapy, as well as the prognosis of the disease, largely depends on the process severity, the presence and type of concomitant pathology (for example, severe course and negative outcome in patients with cancer). There is no a single point of view regarding the therapy of SSJ and TEN. Thus, a large multicenter randomized studies are crucial.

Keywords: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, efficacy, treatment.

(For citation: Lepekhova AA, Allenova AS, Oliyova OYu, Teplyuk NP, Kanareikina EV. Evaluation of the Effectiveness of Therapy for Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(3):157–166. doi: 10.15690/vramn1051)

наиболее частой причиной развития ССД и ТЭН [1]. У некоторых пациентов ТЭН может быть ассоциирован с инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* и возникать после вакцинации [2–4].

Смертность при ССД составляет менее 10%, при ТЭН — 40% [2]. У женщин ТЭН возникает в 2 раза чаще, чем у мужчин [5, 6]. Заболеваемость ССД/ТЭН в Европе составляет 1,5–2 случая на 1 млн человек [2]. Так, в Великобритании показатель заболеваемости ТЭН и ССД составил 5,76 случаев на 1 млн человек (95% доверительный интервал, ДИ, 5,31–6,30) [7]. У больных вирусом иммунодефицита человека частота встречаемости ССД/ТЭН составляет 0,95–1 случаев на 1000 [8].

Согласно разработанной S. Bastuji-Garin и соавт. в 1993 г. классификации ССД и ТЭН, основанной на величине площади отторжения эпидермиса, различают:

- ССД (при отслойке эпидермиса менее 10% площади поверхности тела в сочетании с диссеминированными воспалительными пятнами);
- перекрестный ССД/ТЭН (при отслойке эпидермиса 10–30% площади поверхности тела в сочетании с диссеминированными воспалительными пятнами);
- ТЭН, проявляющийся воспалительными пятнами, занимающими более 30% поверхности тела;
- ТЭН с отслойкой эпидермиса более 10% [8].

В настоящее время, несмотря на большое количество различных препаратов, применяемых для лечения указанной патологии, частота неблагоприятных исходов остается высокой. Данные различных исследований, касающиеся эффективности и безопасности применяемых схем лечения, значительно разнятся. Рекомендации по ведению пациентов с ССД/ТЭН недостаточно полно представляют схемы лечения, особенно в нестандартных случаях.

Целью нашей работы является описание и анализ последних сведений о препаратах, применяемых для лечения ССД/ТЭН. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

следующие запросы: ‘toxic epidermal necrolysis’ or ‘Lyell’s syndrome’ or ‘Stevens-Johnson syndrome’ в комбинации с ‘IVIg’ or ‘intravenous immunoglobulin’ or ‘cyclosporine’ or ‘ciclosporin’ or ‘systemic glucocorticoids’ or ‘systemic corticosteroids’ or ‘prednisone’ or ‘prednisolone’ or ‘infliximab’ or ‘thalidomide’ or ‘etanercept’ or ‘plasmapheresis’.

Проанализировано 39 оригинальных исследований, 8 из которых были исключены ввиду малой выборки больных, а также применения комбинированной терапии за период с 1998 до 2018 г. (табл. 1).

Внутривенный Ig

I. Viard и соавт. (1998) обнаружили, что внутривенный иммуноглобулин (intravenous immunoglobulin, IVIg) блокирует Fas-опосредованный апоптоз кератиноцитов *in vitro* и приводит к выраженному регрессу высыпаний у всех пациентов в выборке (см. табл.) [9, 10]. В систематическом обзоре и метаанализе наблюдательного контрольного исследования, опубликованного до 31 июля 2011 г., отмечалось, что высокие дозы IVIg (≥ 2 г/кг) были более эффективны в лечении ССД, ТЭН и ССД/ТЭН, чем низкие (< 2 г/кг) [11]. Смертность в группе пациентов с ССД/ТЭН, принимающих высокую дозу IVIg, была значительно ниже, чем в группе больных, получавших меньшую дозировку препарата (см. табл.) [11, 12]. Интересно, что среди детей смертность составила 0% ($n=33$), в то время как у взрослых — 29% ($n=134$) ($p<0,001$) [11]. С. Prins и соавт. (2003) также обнаружили, что раннее назначение высокой дозы (3 г/кг) IVIg является более безопасным, эффективным и уменьшает смертность больных ТЭН [13]. Другие авторы выявили, что смертность среди пациентов, принимающих среднюю дозу IVIg (2,4 г/кг), составила 31% (20; $n=64$) (см. табл.) [14].

Однако дальнейшие исследования показали, что доза IVIg не коррелирует с показателем смертности [9].

158

Методика поиска первоисточников

Проводился анализ следующих баз данных: PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Cochrane Library и MeSH. Параметры поиска включали

Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды (СГК) на протяжении длительного времени являются препаратами выбора в лечении ССД/ТЭН. Одни авторы считают, что

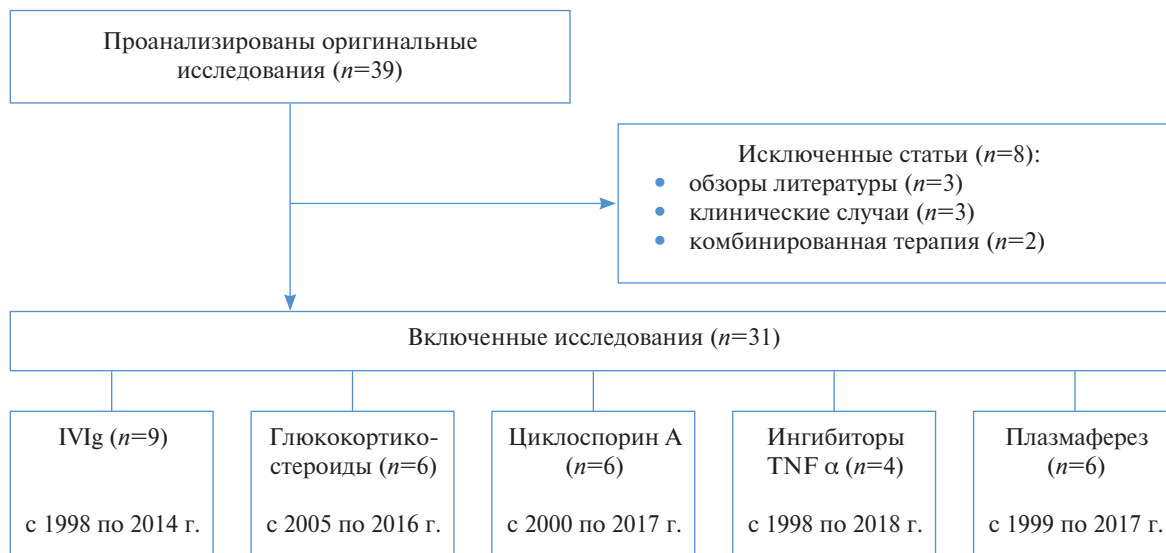


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица. Характеристика первоисточников

Авгвор	Год	Исследование	Возраст, лет	Кол-во пациентов ССД/ТЭН	Доза	Продолжительность, дни, нед	Смертность, п/от общего числа	Эффективность, да/нет	Тяжесть течения ТЭН (SCORTEN)	Отслойка эпидермиса от общей поверхности тела	Стандартизованный показатель смертности	Комментарии
Kirchhof и соавт. [23]	2014	Одноцентровое рандомизированное исследование	54,6±20,6	ССД/ТЭН (n=64)	1 г/кг/сут	3 дня	11/37 (29,7%)	Нет	2,08 (p=0,24)	НД ¹	1,43	В среднем у больных отмечались более тяжелое течение заболевания и высокий показатель SCORTEN
				ТЭН (n=36)								
Lee и соавт. [14]	2013	Ретроспективное	НД	ССД/ТЭН (n=28)	2,4 г/кг/сут	НД	20/64 (31%)	Нет	3,4	НД	НД	Применение IVIg не увеличивает продолжительность жизни больных
				ТЭН (n=78) ²								
Huang [11]	2012	Систематический обзор и метаанализ литературы	48,8±19,41	ССД/ТЭН (n=44) ² ТЭН (n=78) ²	Ig в/в >2 г/кг/сут ² Ig в/в <2 г/кг/сут ³	НД	23/122 (19%) ² 6/12 (50%) ³	Да	НД	НД	НД	-
			59±18,12	ССД/ТЭН (n=4) ³ ТЭН (n=8) ³								
Kim и соавт. [12]	2005	Ретроспективное	41±39	ТЭН (n=14)	1,6–2,0 г/кг/сут	НД	1/14 (7,1%)	Да	1,0	НД	НД	Прием IVIg в дозах 1,6–2,0 г/кг снижает показатель смертности
Tap и соавт. [44]	2005	Ретроспективное	49,9±18,8	ТЭН (n=8)	1,5–2 г/кг/сут	8,7±5,5 дней	1/12 (8,3%)	Да	НД	НД	НД	Высокие дозы IVIg эффективны в качестве терапии ТЭН у азиагов
				ССД/ТЭН (n=4)								
Vachot и соавт. [45]	2003	Проспективное открытое	47±21	ССД (n=9)	2 г/кг/сут	2 дня	11/34 (32%)	Нет	НД	НД	НД	Наблюдался высокий показатель летальных исходов, особенно при почечной недостаточности
				ССД/ТЭН (n=5)								
				ТЭН (n=20)								

Таблица. Характеристика первосточников (Продолжение)

Автор	Год	Исследование	Возраст, лет	Кол-во пациентов ССД/ТЭН	Доза	Продолжительность, дни, нед	Смертность, в/от общего числа	Эффективность, да/нет	Тяжесть течения ТЭН (SCORTEN)	Отслойка эпидермиса от поверхности тела	Стандартизованный показатель смертности	Комментарии
Ripps и соавт. [13]	2003	Мультицентровой ретроспективный анализ	НД	ТЭН (n=48)	0,65–5,8 г/кг/сут	1–5 дней	6/48 (12,5%)	Да	НД	НД	НД	Раннее назначение высоких доз IVIg является безопасным, хорошо переносятся большими и увеличивает показатель выживаемости
Trent и соавт. [46]	2003	Ретроспективное	НД	ТЭН (n=16)	1 г/кг/сут	4 дня	1/16 (6,25%)	Да	5,81	НД	0,17	IVIg значительно уменьшает смертность
Viard и соавт. [9]	1998	Проспективное, неконтролируемое, серия случаев	НД	ТЭН (n=10)	0,2–0,75 г/кг	4 дня	0/10 (0%)	Да	НД	НД	НД	-
Системные глюкокортикостероиды												
Choonhakarn и соавт. [47]	2016	Ретроспективное (с использованием шкалы SCORTEN)	49,7	ТЭН (n=18)	1–1,5 мг/кг/сут, в/в ⁴ , затем 15–20 мг/сут ⁵	8 дней	2/18 (11%)	Да	2,2	41,11	НД	Пульс-терапия дексаметазоном в начале лечения может значительно уменьшить показатель смертности
Hirahara и соавт. [17]	2013	Ретроспективное (с использованием шкалы SCORTEN)	51±20	ССД/ТЭН (n=8)	Пульс-терапия 1000 мг/сут ⁶ , 0,8–1 мг/кг/день ⁵	3 дня	0/8 (0%)	Да	2,1	НД	НД	-
Araki и соавт. [48]	2009	Проспективное наблюдение, серия случаев	32,8	ССД или ТЭН (n=8)	Пульс-терапия 500 мг/сут ⁶ или 1000 мг/сут ⁶	3–4 дня	0/5 (0%)	Да	НД	НД	НД	Из побочных эффектов редко наблюдалось поражение глаз
Schneck и соавт. [18]	2008	Ретроспективное EuroSCAR исследование	47±25	ССД (n=57)	0,1–1,7 мг/кг/сут ⁷	НД	21/119 (18%)	Нет	НД	НД	НД	OR летального исхода составило 0,4 для СГК во Франции и 0,3 — в Германии
				ССД/ТЭН (n=44)								
				ТЭН (n=18)								
				n=103 ⁷ , n=16 ⁸								
Kardaun, Jonkman [15]	2007	Ретроспективное (с использованием шкалы SCORTEN)	55,6	ССД/ТЭН (n=12)	1,5 мг/кг/сут ⁴	2–3 дня	1/12 (8%)	Да	2,8	26,7	НД	Пульс-терапия дексаметазоном способствует уменьшению показателя смертности

Таблица. Характеристика первоисточников (Продолжение)

Автор	Год	Исследование	Возраст, лет	Кол-во пациентов ССД/ТЭН	Доза	Продолжительность, дни, нед	Смертность, п/ог общего числа	Эффективность, да/нет	Тяжесть течения ТЭН (SCORTEN)	Отслойка эпидермиса от поверхности тела	Стандартизованный показатель смертности	Комментарии
Kim et al. [12]	2005	Ретроспективное	41 ± 39	ТЭН (n=21)	Пульс-терапия 250–1000 мг/сут ⁶	НД	6/21 (28,6%)	Нет	НД	НД	1,004	При назначении СГК не наблюдалось снижения фактического показателя смертности
Циклоспорин А												
Lee и соавт. [29]	2017	Ретроспективное, неконтролируемое	50 ± 21	ССД/ТЭН (n=24)	3,0–5,0 мг/кг/сут	Каждые 12 ч в/в	3/24 (12,5%)	Да	2,95 (p=0,001)	26 ± 20	0,42	-
González-Hernáiz и соавт. [27]	2017	Систематический обзор с метаанализом всех опубликованных серий случаев	47 ± 7,2	ССД, ССД/ТЭН, ТЭН (n=42)	3 мг/кг/сут <i>per os</i> или 1 мг/кг/сут в/в	НД	5/49 (10,2%)	Да	2,4	39,3 ± 25,8	0,42	-
Mohanty и соавт. [21]	2017	Ретроспективное, запись базы данных	38,43 ± 8,85	ССД/ТЭН (n=19)	5 мг/кг/сут	10 дней	1/19 (5,2%)	Да	2,05 ± 0,71	35,95 ± 20,33	0,32	Смертность в группе ЦиклА была в 3,3 раза ниже, чем у больных на поддерживающей терапии
Singh и соавт. [26]	2013	Открытое пробное неконтролируемое исследование	32,09 ± 16,17	ССД/ТЭН (n=11)	3 мг/кг/сут	7 дней	0/11 (0%)	Да	1,45	23,36 ± 16,27	3,92 (p=0,04)	-
Valeurie-Alloppe и соавт. [24]	2010	Второй этап открытого исследования	34,2 ± 14,1	ССД (n=10) ССД/ТЭН (n=12) ТЭН (n=7)	3 мг/кг/сут	10 дней	0/29 (0%)	Да	1,27 ± 1,09	НД	НД	-
Alévato, Lopez и соавт. [28]	2000	Ретроспективное, неконтролируемое	НД	ТЭН (n=11)	3 мг/кг/сут, в/в; каждые 12 ч	НД	0/11 (0%)	Да	НД	НД	НД	У пациентов с тяжелыми проявлениями ТЭН отмечался низкий показатель смертности
Анти-TNF α лечение (этарнецепт, инфликсимаб)												
<i>Этарнецепт</i>												
Paradisi и соавт. [30]	2014	Неконтролируемое, серия случаев	НД	ТЭН (n=10)	50 мг	п/к, №1	0/10 (0%)	Да	3,2 (46,9%)	НД	НД	-
Wang и соавт. [32]	2018	Рандомизированное	52,73 ± 16,78	ТЭН/ССД	25 или 50 мг	п/к, 2 раза/нед	4/48 (8,3%)	Да	1,85 ± 1,29	НД	НД	-

Таблица. Характеристика первоисточников (Окончание)

Автор	Год	Исследование	Возраст, лет	Кол-во пациентов ССД/ТЭН	Доза	Продолжительность, дни, нед	Смертность, п/от общего числа	Эффективность, да/нет	Тяжесть течения ТЭН (SCORTEN)	Отслойка эпидермиса от общей поверхности тела	Стандартизованный показатель смертности	Комментарии
<i>Инфликсимаб</i>												
Robert и соавт. [33]	2017	Серия случаев	НД	ССД (n=4)	5 мг/кг/сут	НД	0/4 (0%)	Да	НД	НД	НД	-
Талидомид												
Wolkenstein и соавт. [35]	1998	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое	НД	ТЭН (n=12)	400 мг/сут	5 дней	10/12 (83%)	Нет	НД	43,5%	2,7 (p=0,007)	Возможно, талидомид усиливает продукцию TNF α
Плазмаферез												
Нап и соавт. [42]	2017	Проспективное рандомизированное	НД	ССД/ТЭН (n=13)	НД	НД	НД	Да	НД	НД	НД	-
Kostal и соавт. [37]	2012	Проспективное контролируемое	НД	ТЭН (n=4)	3–8 сеансов	НД	0/4 (0%)	Да	НД	НД	НД	Плазмаферез может применяться при самых тяжелых формах ТЭН при неэффективности Ig в/в и СГК
Yamada и соавт. [41]	2008	Ретроспективное неконтролируемое	50,3±21,2	ТЭН (n=17)	1–6 сеансов	НД	11/47 (23,4%)	Да	НД	НД	НД	Плазмаферез эффективен при лечении больных с тяжелыми клиническими проявлениями и отсутствии эффекта от СГК
				ССД/ТЭН (n=7)								
				ССД (n=23)								
Vamichas и соавт. [39]	2002	Ретроспективное неконтролируемое	47,5±30,5	ТЭН (n=13)	НД	Через день/каждый день, 2–5 сеансов	3/13 (23%)	Нет	НД	НД	НД	Может применяться только при неэффективности других методов лечения (IVIg, циклоспорин) и в комбинации терапии
Furubacke и соавт. [40]	1999	Ретроспективное контролируемое	47±42	ТЭН (n=8)	1–8 сеансов	НД	1/8 (12,5%)	Нет	НД	НД	НД	Неэффективен в качестве монотерапии
Egan и соавт. [38]	1999	Ретроспективное контролируемое	42,4	ССД (n=6)	НД	НД	0/6 (0%)	Да	НД	НД	НД	-

Примечание. 1 — нет данных (НД), 2 — высокая доза (IVIg > 2 г/кг), 3 — низкая доза (IVIg < 2 г/кг), 4 — дексаметазон в/в, 5 — преднизолон per os, 6 — метилпреднизолон, 7 — Франция, 8 — Германия. ТЭН — токсический эпидермальный некролиз, ССД — синдром Стивенса–Джонсона, СГК — системные глюкокортикостероиды, в/в — внутривенно.

применение высоких доз СГК на ранних стадиях ССД/ТЭН является достаточно эффективным. Однако другие указывают, что СГК увеличивают риск возникновения сепсиса [15, 16]. Опубликовано достаточное количество исследований, направленных на определение эффективности терапии СГК, частоты осложнений, предотвращение развивающейся стероидной резистентности, а также на изучение плюсов и минусов внутривенной пульс-терапии высокими дозами СГК (см. табл.) [15, 17].

S. Kardaun и M. Jonkman (2007) при обследовании 12 больных ТЭН, получавших по 100 мг (1,5 мг/кг) дексаметазона внутривенно в течение 3 дней, выявили снижение смертности, а также снижение степени тяжести заболевания по SCORTEN (шкала оценки степени тяжести ТЭН) (см. табл.) [15].

Hirahara и соавт. (2013) обследовали 8 больных ТЭН/ССД, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3 дней с последующим постепенным снижением дозы препарата и переходом на пероральный прием (1/4 таблетки). Таким образом, больные получали поддерживающие дозы СГК в течение года. Следует отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось летального исхода, несмотря на высокую вероятность смерти по шкале SCORTEN (см. табл.) [17].

J. Schneck и соавт. (2008) в проведенном ретроспективном исследовании отметили, что при использовании СГК в лечении ССД/ТЭН в дозе от 0,1 до 1,7 мг/кг в сутки у 18% (21; $n=119$) больных зафиксирован летальный исход [18].

K. Kim и соавт. (2005) при лечении 21 больного ТЭН метилпреднизолоном (в/в; 250–1000 мг/сут) с последующим переходом на пероральный прием показали, что летальный исход наблюдался в 28,6% случаев [12].

Некоторые авторы указывают, что применение СГК в качестве терапии ТЭН повышает риск возникновения инфекции, замедляет эпителизацию эрозий, маскирует ранние проявления сепсиса, а также провоцирует желудочно-кишечные кровотечения. В частности, A. Khoо и соавт. (1996) в проведенном ретроспективном исследовании случай-контроль указали, что применение СГК значительно повышало риск развития ТЭН [12, 16]. Однако в других работах сообщается, что СГК являются препаратами выбора при лечении ССД/ТЭН [19].

Применение высоких доз дексаметазона (100 мг внутривенно; 3 дня) и метилпреднизона (1000 мг внутривенно; 3 дня) не было рекомендовано последними британскими инструкциями по лечению ТЭН и ССД в связи с недостаточным количеством данных (выполнены только небольшие исследования). По-видимому, наиболее целесообразно применять пульс-терапию СГК только в фазе прогрессирования заболевания, а для профилактики инфекционных осложнений — дополнительно назначать антибактериальные препараты (см. табл.) [15, 17, 20].

Циклоспорин А

Циклоспорин А представляет собой селективный иммуносупрессивный препарат, выделенный в 1971 г. из гриба *Tolypocladium inflatum*, и нашедший свое широкое применение в 1983 г. [21]. Основным механизмом действия циклоспорина А является образование комплекса с циклофилином, что приводит к блокированию фосфатазной активности кальциневрина, который в свою очередь уменьшает образование воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами [15, 22, 23].

L. Valeyrie-Allanore и соавт. (2010) в своем исследовании указывали на высокую эффективность циклоспорина А (доза 3 мг/кг в сутки, 10 дней) у больных ССД/ТЭН ($n=29$), что подтверждалось отсутствием летальных исходов, несмотря на их высокий риск возникновения по шкале SCORTEN [24].

G. Singh и соавт. (2013) выявили более быструю эпителизацию эрозий у больных ССД/ТЭН ($n=11$), получавших циклоспорин А, по сравнению с группой пациентов, применявших СГК (см. табл. 1) [25, 26].

C. González-Herrada и соавт. (2017) исследовали эффективность терапии циклоспорином А у 42 больных с диагнозом ССД, ССД/ТЭН, ТЭН, находившихся на лечении в двух клиниках в Мадриде. Соотношение больных ССД, ССД/ТЭН, ТЭН составило 11,5% ($n=8$), 30,8% ($n=15$) и 57,7% ($n=19$) соответственно. У 10,2% ($n=5/49$) пациентов зафиксирован летальный исход. Все больные получали терапию циклоспорином А — 3 мг/кг в сутки *per os* или 1 мг/кг в сутки внутривенно до полной эпителизации эрозий, после чего доза снижалась каждые 48 ч на 10 мг/сут. Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность циклоспорина А и значительное снижение показателя прогностической смертности по шкале SCORTEN (~60%) у больных ССД/ТЭН (см. табл.) [27].

S. Kardaun и соавт. (2007), проанализировав 28 больных, 19 из которых получали циклоспорин А и поддерживающую терапию, а 9 — только поддерживающее лечение, выявили, что стандартизованный коэффициент смертности в группе пациентов, применявших циклоспорин А, составил 0,32, что почти в 3,3 раза ниже, чем у больных на поддерживающей монотерапии ($p<0,001$) [15].

S. Mohanty и соавт. (2017) выявили, что лечение больных ТЭН/ССД в дозе 5 мг/кг в сутки снижает летальность и ускоряет эпителизацию эрозий, а также останавливает появления новых элементов (см. табл.) [21].

Следует отметить, что другие авторы указывали на высокую эффективность циклоспорина А в дозе 3 мг/кг в сутки (7–10 дней), которая заключалась в отсутствии летального исхода у больных ССД/ТЭН (см. табл.) [24, 26, 28]. Однако в некоторых исследованиях летальный исход отмечался у 12,5% ($n=3/24$) больных ССД/ТЭН, получавших циклоспорин А в дозе 3–5 мг/кг в сутки, что требует проведения крупных исследований в будущем (см. табл.) [29]. Кроме того, как и в случае с СГК, ряд авторов указывал на побочные эффекты препарата.

Анти-TNF α

Этанерцепт¹ представляет собой белок, продуцируемый рекомбинантной ДНК, который ингибирует фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α). Интересно, что A. Paradisi и соавт. (2014) указали на быструю эпителизацию эрозий (в течение 8,5 дней) у 10 больных ССД/ТЭН, получавших по 50 мг этанерцепта подкожно, а также отсутствие летальных исходов (см. табл.) [30]. K. Woolridge и соавт. (2018) сделали вывод, что при применении иммуносупрессивных биологических препаратов необходимо обследовать больных на наличие очагов инфекций [31].

Смертность при применении этанерцепта была статистически значимо ниже прогнозируемой по SCORTEN (8,3 и 17,7% соответственно). По сравнению с СГК, этанерцепт также уменьшал время заживления эрозий (среднее время 19 и 14 дней соответственно, $p=0,010$). Желудочно-кишечные кровотечения у всех больных ТЭН/

ССД также возникали реже в группе больных, получавших этанерцепт (2,6% — этанерцепт, 18,2% — СГК) [32].

Инфликсимаб¹ является иммуносупрессивным препаратом и представляет собой моноклональное антитело к TNF α.

М. Robert и соавт. (2017) проводили лечение больных ССД, ассоциированным с тяжелым поражением роговицы вследствие приема инфликсимаба. Кератопротезирование (бостонский кератопротез) было выполнено 4 пациентам. На фоне проводимой терапии инфликсимабом наблюдалась положительная динамика в виде значительного снижения воспалительных явлений (см. табл.) [33].

Другие авторы в проводимом ретроспективном исследовании с использованием шкалы SCORTEN указывали на положительный клинический эффект у 67% (у 2 из 3 пациентов) больных ТЭН, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и IVIg [34]. Однако в будущем необходимы крупные проспективные рандомизированные исследования по изучению эффективности терапии инфликсимабом больных ТЭН и ССД.

Талидомид¹ представляет собой ингибитор TNF α [35]. Несмотря на высокие риски, связанные с применением данного препарата, в настоящее время периодически его пытаются применять при различных тяжелых заболеваниях, в частности онкологических.

Р. Wolkenstein и соавт. (1998) в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании выявили статистически значимую более высокую смертность у больных ТЭН (10/12; 83%), получавших терапию талидомидом в дозе 400 мг/день (5 дней), по сравнению с группой плацебо (3/10, 30%) ($p=0,03$) [35]. В связи с крайне тяжелыми побочными эффектами талидомида, одним из которых является тератогенность, его применение в мировой медицине строго ограничено и регулируется специальной программой (Pharmion Risk Management Program, PRMP).

Плазмаферез

Плазмаферез также применяется в лечении ССД, ТЭН и ССД/ТЭН [36, 37].

С. Egan и соавт. (1999) проводили сравнение эффективности плазмафереза ($n=6$) и поддерживающей терапии ($n=10$) в лечении больных ССД/ТЭН. Средний возраст больных составил 42,4 года. У 50% (8/16) больных наблюдался положительный эффект в виде полного регресса высыпаний; 25% (4/16) продолжили лечение в реабилитационном центре; у 25% (4/16) зафиксирован летальный исход (сепсис у 2 и сердечно-легочная недостаточность у 2). У больных, получавших терапию плазмаферезом, летальных исходов не наблюдалось (см. табл.) [38].

Г. Vamichas и соавт. (2002) и А. Furubacke и соавт. (1999) в своих работах также отметили, что для повышения эффективности терапии ССД/ТЭН плазмаферез необходимо назначать в комбинации с IVIg и циклоспорином А (см. табл.) [39, 40].

Н. Yamada и соавт. (2008) в проводимом ретроспективном неконтролируемом исследовании наблюдали летальный исход в 23,4% случаев (11/47) среди больных с тяжелыми клиническими проявлениями ССД/ТЭН при

терапии плазмаферезом (1–6 сеансов). До назначения терапии плазмаферезом больные получали СГК, однако остались резистентными к проводимой терапии (см. табл.) [41].

Г. Нап и соавт. (2017) в проспективном рандомизированном исследовании случайным образом разделили 28 больных ТЭН и ССД/ТЭН на две группы, участники одной из них ($n=13$) получали терапию плазмаферезом. В результате исследования обнаружено, что монотерапия ССД/ТЭН и ТЭН плазмаферезом была эффективнее по сравнению с СГК, IVIg и их комбинацией с плазмаферезом (см. табл.) [42].

При лечении 4 больных ТЭН плазмаферезом (среднее количество процедур составило $5,25 \pm 2,22$) у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде начала эпителизации эрозий [37].

Таким образом, плазмаферез является безопасным и эффективным методом лечения больных тяжелыми формами ССД/ТЭН. Он может применяться при неэффективности IVIg и СГК [37]. Однако необходимы проспективные исследования в будущем [38].

Другие методы лечения

В отдельных работах сообщалось об эффективности гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) в лечении тяжелых форм (поражение 80% площади поверхности тела) ССД/ТЭН. Клинически у больных ($n=2$) наблюдалась полная эпителизация эрозий за счет ускорения регенерации тканей [43].

Заключение

Этиологическим фактором развития ССД/ТЭН в большинстве случаев являются лекарственные средства (антибактериальные, антиретровирусные средства и некоторые нестероидные противовоспалительные препараты) при длительном их приеме (не менее 3 нед), реже причинами ССД/ТЭН могут быть инфекции, вакцинация и т.д.

В основе терапии ССД/ТЭН лежит раннее выявление и немедленное прекращение воздействия на организм этиологического фактора (лекарственного препарата) и интенсивная терапия, направленная на восстановление жизненно важных функций.

Согласно проанализированным нами источникам, несмотря на существующий спектр препаратов и схем лечения, частота нежелательных исходов остается высокой. Остается открытым вопрос, достаточно ли эффективны стандартные методы в качестве терапии ССД/ТЭН. Исходя из анализа данных, можно утверждать, что ключевыми и самыми часто назначаемыми средствами в лечении ССД/ТЭН на сегодняшний день являются системные глюкокортикостероиды, циклоспорин А, а также внутривенный Ig. Анти-TNF α препараты стали использоваться в последние годы чаще, однако пока они не могут заменить вышеуказанные группы препаратов; кроме того, их применение, в соответствии с приведенными данными, также сопряжено со значительными побочными эффектами и не всегда достаточно эффективно. Роль плазмафереза, несмотря на тенденцию к уменьшению частоты использования этого метода в последние годы, остается важной, однако его

¹ В показаниях к данному препарату в РФ нет токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона.

применение, по нашему мнению, целесообразно именно в составе комбинированной терапии.

Разными авторами описано несколько случаев крайне тяжелых форм, а также эпизодов нестандартного течения ССД/ТЭН, что заставляет пересмотреть подход к протоколам лечения: в частности, в литературе вновь поднимается вопрос о схемах назначения СГК. Ввиду относительной редкости заболевания и зачастую различного характера течения сравнение данных разных авторов не всегда возможно. По нашему мнению, единый подход при разработке схемы назначения СГК вряд ли целесообразен, поскольку должны учитываться различные факторы: характер прогрессирования процесса, распространенность высыпаний, наличие сопутствующих заболеваний (инфекционных, онкологических и др.). Наиболее эффективной схемой лечения заболевания являлась комбинация преднизолона и IVIg. Исходя из анализа табл., вторым по эффективности препаратом при лечении больных ССД/ТЭН был циклоспорин А, который статистически значимо увеличивал скорость эпителизации эрозий, а также уменьшал время пребывания больных в стационаре. В качестве дополнительной терапии при тяжелых формах ССД/ТЭН при неэффективности монотерапии СГК, циклоспорином А и IVIg назначали плазмаферез, что значительно уменьшало количество побочных эффектов.

Перспективным методом лечения ССД и ТЭН является назначение биологических препаратов, однако не все из них обладают необходимой эффективностью и безопасностью. Одними из наиболее современных и перспективных препаратов в лечении этого тяжелого жизнеугрожающего заболевания являются этанерцепт и инфликсимаб. При их применении наблюдается быстрая эпителизация эрозий.

Таким образом, на основании проанализированных нами источников можно сделать вывод, что эффективность того или иного метода терапии ССД/ТЭН, а также прогноз заболевания в большой степени зависят от тяжести процесса, наличия и вида сопутствующей патологии. На данном этапе в большинстве случаев в целом наиболее эффективно применение комбинированной терапии. Важно отметить, что необходим индивидуальный подход к пациенту, привлечение смежных специалистов и обязательный анализ рисков при выборе каждой группы препаратов. Необходимы дальнейшие исследования эффективности различных схем терапии с разработкой расширенных рекомендаций для разной тяжести течения заболевания с учетом сопутствующих состояний.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: А.А. Лепехова, А.С. Алленова, Е.В. Канарейкина — анализ источников литературы, составление и анализ таблицы; О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк — редактирование текста, анализ таблицы. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35–44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.
- Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197–1204. doi: 10.1038/jid.2012.510.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):219–223. doi: 10.1097/00006454-200102000-00022.
- Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(6):558–559. doi: 10.1007/bf02113442.
- Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991;127(6):839–842.
- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exudativum 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):769–773. doi: 10.1016/0895-4356(96)00035-2.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1240–1247. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.031.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92–96. doi: 10.1001/archderm.129.1.92.
- 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):490–493. doi: 10.1126/science.282.5388.490.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39.
- Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):424–432. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x.
- 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(6):497–502. doi: 10.1080/00015550510038232.
- Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. 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.
- Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1304–1309. doi: 10.1111/bjd.12607.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):144–148. doi: 10.2340/00015555-0214.
- Khoo AK, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns.* 1996;22(4):275–278. doi: 10.1016/0305-4179(95)00140-9.
- Hirahara K, Kano Y, Sato Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):496–498. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
- 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 prospec-

- tive EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33–40. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.
19. van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(8):654–656. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00910.x.
 20. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1194–1227. doi: 10.1111/bjd.14530.
 21. Mohanty S, Das A, Ghosh A, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3):312–316. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_201_16.
 22. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther.* 2017;34(6):1235–1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y.
 23. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):941–947. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.016.
 24. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):847–853. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x.
 25. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(6):349–360. doi: 10.2165/00128071-200001060-00003.
 26. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):686–692. doi: 10.4103/0378-6323.116738.
 27. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2092–2100. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.022.
 28. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48(3):473–478. doi: 10.1097/00005373-200003000-00017.
 29. Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, et al. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):106–113. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.048.
 30. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):278–283. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.044.
 31. Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis.* 2018;101(1):E15–E21.
 32. Wang CW, Yang LY, Chen CB, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018;128(3):985–996. doi: 10.1172/JCI93349.
 33. Robert MC, Črnež A, Shen LQ, et al. Infliximab after Boston keratoprosthesis in Stevens-Johnson syndrome: an update. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3):413–417. doi: 10.3109/09273948.2016.1145237.
 34. Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology.* 2012;224(2):134–139. doi: 10.1159/000338202.
 35. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352(9140):1586–1589. doi: 10.1016/s0140-6736(98)02197-7.
 36. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, et al. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol.* 2011;38(3):236–245. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01154.x.
 37. Košťál M, Bláha M, Lánská M, et al. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher.* 2012;27(4):215–220. doi: 10.1002/jca.21213.
 38. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):458–461. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70497-4.
 39. Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher.* 2002;6(3):225–228. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00409.x.
 40. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med.* 1999;25(11):1307–1310. doi: 10.1007/s001340050106.
 41. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008;12(5):355–359. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00609.x.
 42. Han F, Zhang J, Guo Q, et al. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2017;42:65–68. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.002.
 43. de Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, Bunker CB. Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea & Westminster TEN management protocol [corrected]. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):860–865. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09585.x.
 44. Tan AW, Thong BY, Yip LW, et al. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol.* 2005;32(1):1–6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00704.x.
 45. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):33–36. doi: 10.1001/archderm.139.1.33.
 46. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):39–43. doi: 10.1001/archderm.139.1.39.
 47. Choonhakarn C, Limpawattana P, Chaowattanapanit S. Clinical profiles and treatment outcomes of systemic corticosteroids for toxic epidermal necrolysis: a retrospective study. *J Dermatol.* 2016;43(2):156–161. doi: 10.1111/1346-8138.13040.
 48. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(6):1004–1011, 1011.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.040.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лепехова Анфиса Александровна, к.м.н., доцент [*Anfisa A. Lepekhova*, MD, PhD, Associate professor];
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru, SPIN-код: 3261–3520, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4365-3090>

Алленова Анастасия Сергеевна, к.м.н., [*Anastasiya S. Allenova*, MD, PhD, assistant researcher];
e-mail: erika-mma@yandex.ru, SPIN-код: 7765–7631, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0751-0073>

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор [*Olga Yu. Olisova*, MD, PhD, professor]; e-mail: olisovaolga@mail.ru,
SPIN-код: 2500–7989, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор [*Nataliya P. Teplyuk*, MD, PhD, professor]; e-mail: Teplyukn@gmail.ru,
SPIN-код: 8013–3256, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

Канарейкина Елизавета Вячеславовна, студентка 6-го курса [*Elizaveta V. Kanareikina*]; e-mail: liza.kanareikina@mail.ru,
SPIN-код: 8964–2703, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5846-8712>