

М.С. Кулик<sup>1</sup>М.Б. Джус<sup>1</sup>О.І. Івашківський<sup>2</sup>Т.А. Карасевська<sup>1</sup>Р.А. Потьомка<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

# РОЗВИТОК ТОКСИКО-ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ГІДРОКСИХЛОРОХІНОМ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

**Ключові слова:** токсико-епідермальний некроліз, гідроксихлорохін, системний червоний вовчак.

**Вступ.** Гідроксихлорохін — це синтетичний протималарійний препарат; серед побічних ефектів з боку шкіри, як повідомляють різні автори, є: тяжкий гострий генералізований екзантематозний пустульоз (*Acute generalized exanthematous pustulosis — AGEP*), фотоіндукована токсидермія, висип з еозинofilією та системними симптомами (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS*) і токсико-епідермальний некроліз (ТЕН) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. На сьогодні до цього препарату прикута особлива увага у зв'язку з його потенційною протівірусною дією, що є актуальною в лікуванні тяжкого гострого респіраторного синдрому на тлі коронавірусу (*SARS-CoV-2*) в умовах пандемії; хоча ці дані є досить суперечливими та неоднозначними і потребують подальших досліджень [28]. **Мета.** З метою підвищення обізнаності та запобігання можливим життєво небезпечним наслідкам застосування гідроксихлорохіну пропонуємо ревматологам та лікарям загальної практики клінічний випадок розвитку та успішного лікування ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну у хворі на системний червоний вовчак (СЧВ).

**Матеріали і методи.** У статті представлений клінічний випадок хворої Т., у якої розвинувся ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну, яка проходила лікування в умовах ревматологічного стаціонару Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу СЧВ. **Результати.** Хворій проведена системна терапія глюкокортикоїдами та підтримувальна терапія — регідратація, місцева обробка уражених ділянок шкіри, відміна препарату «винуватця». Незважаючи на тяжкий перебіг ТЕН, після проведеного лікування пацієнтка виписана з позитивним результатом — повною епітеліалізацією шкіри. **Висновки.** У статті представлений власний досвід лікування та ведення пацієнтки з ТЕН. Проведений аналіз клінічних випадків виникнення ТЕН на тлі застосування гідроксихлорохіну в літературі, представлені дані щодо доказового лікування в разі цього стану. Розглянуто важливі практичні клінічні питання, що стосуються діагностики та ведення цих хворих з акцентом на ключові досягнення в його лікуванні.

## ВСТУП

Гідроксихлорохін використовують із 1940-х років для лікування різних аутоімунних порушень, тому в практиці ревматолога накопичений значний досвід його застосування. Загалом гідроксихлорохін є досить безпечним препаратом, найчастіші побічні ефекти на тлі його застосування такі: ретинопатія, макулопатія, дегенерація макули, кардіоміопатія, блокади серця, подовження інтервалу Q–T, ангіоневротичний набряк, порфірія, бронхоспазм, гіпоглікемія, втрата маси тіла та алергічні реакції, в тому числі з боку шкіри [17].

Мета роботи — представити клінічний випадок розвитку токсико-епідермального некролізу (ТЕН)

у хворої на системний червоний вовчак (СЧВ) на тлі застосування гідроксихлорохіну для запобігання можливим побічними ефектами препарату та подальшого лікування, спрямованого на цю реакцію. Проведено аналіз сучасних рекомендацій з лікування пацієнтів із ТЕН, а також сфер невизначеності та необхідних напрямків подальшого пошуку більш дієвих методів лікування з метою поширення інформації щодо побічних дій з боку шкіри на тлі лікування гідроксихлорохіном.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хвора Т. 1957 року народження поступила у 1-ше ревматологічне відділення Олександрів-

ської клінічної лікарні м. Києва у квітні 2018 р. зі скаргами на біль у дрібних та середніх суглобах мігруючого характеру, набряк правого гомілково-ступневого суглоба, біль у м'язах, загальну слабкість, макуло-папульозний висип на обличчі за типом «метелик», що посилювався при інсоляції, випадіння волосся. Із анамнезу захворювання відомо, що протягом останнього місяця утворювалися виразки на слизовій оболонці ротової порожнини. У березні 2018 р. госпіталізована в терапевтичне відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 зі скаргами на підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт. ст., периферичні набряки, асцит. У ході обстеження виявлено полісерозити (асцит, плеврит, перикардит), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), панцитопенію. При обстеженні виключені вірусні гепатити В, С, ВІЛ. У стаціонарі призначені антигіпертензивні препарати (валсартан + гідрохлоротіазид, лерканідипін), АТ нормалізувався, набряки зменшилися, пацієнтка була виписана з покращенням та направлена до ревматологів для виключення діагнозу СЧВ.

При госпіталізації в ревматологічній стаціонар загальний стан пацієнтки відносно задовільний. На шкірі обличчя — макуло-папульозний висип, хейліт, ділянки вогнищевої алопеції. АТ 140/90 мм рт. ст., тони приглушені, дихання ослаблене в нижніх відділах. При пальпації лімфатичних вузлів виявлена незначна аксілярна лімфаденопатія. Суглобовий статус: артрит правого гомілково-ступневого суглоба, болісність при пальпації суглобів та м'язів. В аналізах крові виявлено підвищення ШОЕ, СРБ, панцитопенію, позитивний антинуклеарний фактор (титр АНФ 1:320), антитіла до двоспіральної ДНК IgG (АТ до дс-ДНК) 12 МО/мл (референтні значення >10 позитивний), зниження показників системи комплементу С3 і С4 — 0,7 і 0,6 г/л відповідно (референтні значення — 0,9–1,8). Згідно з даними ехокардіографії (ехоКГ), виявлена сепарація листків перикарда до 1,3 см із фібрином (випіт 220 мл), помірна недостатність мітрального клапана, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. У загальному аналізі сечі виявлена лейкоцитурія (5–10 лейкоцитів у полі зору), еритроцитурія (6–8 еритроцитів у полі зору), циліндрурія. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з нирками виявлені дифузні зміни печінки, хронічний холецистопанкреатит, мікроліти обох нирок. Згідно з діагностичними критеріями SLICC 2012, а саме макуло-папульозні висипання, фотосенсибілізація, нерубцева алопеція, артрит, серозит, еритроцитурія >5, лейкопенія, тромбоцитопенія, позитивні АНФ, АТ до дс-ДНК, низький рівень комплементу [16] встановлено діагноз: СЧВ, гострий перебіг, II ступінь активності за SLEDAI, з ураженням шкіри (дерматит), суглобів (поліартралгії, артрит правого гомілково-ступневого суглоба, функціональна недостатність суглобів 1-го ступеня), нирок (люпус-нефрит, сечовий синдром, хронічна хвороба

нирок (ХХН) IIa стадії (швидкість клубочкової фільтрації 68,3 мл/хв за СКД-EPI), м'язів (міалгія), слизових і серозних оболонок (хейліт, полісерозит), ретикуло-ендотеліальної системи (лімфаденопатія), з гематологічним синдромом (панцитопенія), позитивність за АНФ, АТ до дс-ДНК, гіпокомплементемія. Супутній діагноз: сечокам'яна хвороба, хронічний пієлонефрит. Артеріальна гіпертензія II ст., 3 ст., ризик 2, серцева недостатність I ст. зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ 58%).

Згідно з рекомендаціями EULAR [5] 2019 р., хворим на СЧВ призначено таке лікування: метилпреднізолон 40 мг/добу, гідроксихлорохін 200 мг/добу, препарати кальцію з вітаміном D. Продовжено застосування антигіпертензивних препаратів (валсартан + гідрохлоротіазид, лерканідипін). Пацієнтка виписана через 2 тиж з покращенням, що проявлялося у вигляді регресу шкірних проявів, артриту, міалгій, нормалізації кількості тромбоцитів, лейкоцитів, гострофазових показників (ШОЕ та СРБ).

Однак через 7 днів від дня виписки та на 11-й день від початку застосування гідроксихлорохіну у хворої з'явилася рясна плямиста висипка на верхній ділянці тулуба з подальшим її розвитком і поширенням донизу (рис. 1), що не було спровоковано інсоляцією та не супроводжувалося загостренням клінічних проявів вовчака. До появи висипки хвора приймала ту саму антигіпертензивну терапію, а з доданих препаратів були метилпреднізолон, у зв'язку з чим його замінено на преднізолон; та гідроксихлорохін, який був одразу відмінений.

Враховуючи епідеміологічну ситуацію з підвищенням захворюваності на кір в Україні, хвора госпіталізована в інфекційне відділення для ізоляції та виключення цього захворювання. У ході обстеження виявлено негативні антитіла класу IgM (0,4 AI) та позитивні антитіла класу IgG (2,14 AI) до вірусу кору, таким чином виключено кір, а пацієнтку переведено у 1-ше ревматологічне відділення для продовження обстеження і лікування.

У ревматологічному відділенні хворій повторно проведені загальноклінічні та інструментальні обстеження. Згідно з даними ехоКГ, ознак випоту в перикарді та плевральних порожнинах не виявлено. Відсутність клініко-лабораторної активності СЧВ, позитивна динаміка з боку системи комплементу С3, С4, нормалізація гострофазових показників, відсутність панцитопенії свідчили на користь стабілізації захворювання. Враховуючи характерну висипку у вигляді багряночервоних плям та некроліз епідермісу, а також етапність її поширення зверху донизу запідозрено ТЕН (рис. 2). Проведено консилиум за участю ревматологів, дерматологів та реаніматологів і встановлено остаточний клінічний діагноз: ТЕН, гострий перебіг, тотальне ураження шкіри. Супутній діагноз: СЧВ, мінімальний ступінь активності за SLEDAI.

У зв'язку зі швидко прогресуючим погіршенням стану, ураженням шкіри >90%, необхідністю про-

водити цілодобовий моніторинг з інтенсивною терапією (пульс-терапією глюкокортикоїдами, дезінтоксикаційною та антибіотикотерапією), пацієнтка переведена у реанімаційне відділення.

На фоні проведення пульс-терапії метилпреднізолоном 500 мг внутрішньовенно протягом трьох днів з подальшим повільним зниженням дози до 250 та 125 мг внутрішньовенно протягом трьох днів відповідно, дезінтоксикаційної терапії (стерофундин), антибактеріальної (левофлоксацин 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно 10 днів, флуконазол 100 мг внутрішньовенно десять днів) та місцевої обробки шкіри (оксикорт-спрей, фукорцин, дермовейт), відзначалося повільне покращення стану та поступова епітелізація уражених ділянок (рис. 3).

Пацієнтка виписана зі стаціонару з покращенням, та рекомендовано таке лікування: медрол 48 мг/добу протягом 4 тиж з поступовим зниженням дози до підтримувальної, препарати інгібіторів протонної помпи, кальцію з вітаміном D, попередня антигіпертензивна терапія. Питання базисної терапії рекомендовано вирішити після стабілізації стану.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) вперше описав А. Layell у 1956 р., у зв'язку з чим ТЕН отримав назву синдрому Лайелла. Схожий варіант ТЕН — синдром Стівенса — Джонсона (ССД) тривалий час розцінювався як крайній прояв мультиформної еритеми, яку вперше описав F. Herber у 1866 р. Згідно з сучасними уявленнями ССД та ТЕН розцінюються як варіанти одного патологічного процесу та об'єднані в синдром Стівенса — Джонсона — токсико-епідермальний некроліз (ССД-ТЕН).

Залежно від площі відшарування епідермісу виділяють три форми: 1. Синдром Стівенса — Джонсона («мала форма ТЕН») — відшарування епідермісу не більше 10% поверхні тіла. 2. Проміжна форма ССД-ТЕН («overlapping» ССД-ТЕН) — відшарування епідермісу від 10 до 30% поверхні тіла. 3. ТЕН (синдром Лайелла) — відшарування епідермісу >30% поверхні тіла [20]. У представленому клінічному випадку уражена ділянка шкіри становила >90% поверхні тіла, що відповідає ТЕН.

Зазначимо, що діагноз ТЕН встановлюється переважно клінічно і немає жодних специфічних лабораторно-інструментальних підтверджувальних тестів. На користь ТЕН у нашому клінічному випадку свідчив, перш за все, характер висипки у вигляді поширених червоно-синюшних плям або плоских атипових мішенеподібних елементів, на тлі яких з'являються пухирці на фоні багряно-синюшних плям або в центральній зоні плоских атипових мішенеподібних елементів (рис. 4, 5), площа ексfolіації епідермісу досягає максимуму протягом декількох днів від моменту манифестації клінічних проявів, у зв'язку з чим протягом перших 1–2 діб може бути встановлений лише попередній діагноз ТЕН; остаточною діагностичною формою є повна епітелізація ураженої ділянки шкіри (рис. 3).



Рис. 1. Хвора Т., макуло-папульозна висипка верхньої ділянки тулуба (2-й день повторної госпіталізації)



Рис. 2. Хвора Т., некроліз епідермісу (7-й день повторної госпіталізації)



Рис. 3. Хвора Т., повна епітелізація шкіри (14-й день повторної госпіталізації)

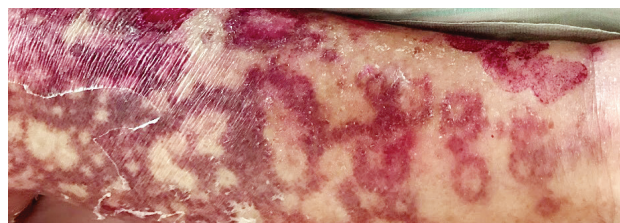


Рис. 4. Хвора Т., плоскі атипіві мішенеподібні елементи (8-й день повторної госпіталізації)





**Рис. 5.** Хвора Т., характерне лущення епідермісу (10-й день повторної госпіталізації)



**Рис. 6.** Алгоритм ведення хворих з ТЕН

мулюється після стабілізації процесу і припинення появи нових висипань.

ТЕН — це бульозна токсико-алергічна реакція організму, індукована лікарським засобом, що руйнує шкіру і слизові оболонки. У нашому випадку ідентифікація цього препарату не була складною, оскільки гідроксихлорохін був єдиною новою молекулою, яку пацієнтка приймала протягом останніх 2 тиж. Як правило, що підтверджується і в нашому

випадку, ТЕН розвивається протягом 1–3 тиж після введення препарату-«винуватця» [8].

Анатомо-патологічний аналіз шкіри показує досить типові зміни, але не є специфічним методом діагностики. Біопсія шкіри виявляє глибокий некроз епідермісу (рис. 5), який «відірваний» від більш-менш інтактною дерми з ледь помітним лімфоцитарним інфільтратом [13].

## ДИСКУСІЯ

В існуючих алгоритмах та гайдлайнах ведення хворих з ТЕН особлива увага приділяється підтримувальній терапії, а саме — проведенню регідратаційної терапії, місцевій обробці шкіри та профілактичному введенню антибіотиків (рис. 6).

Необхідність системного лікування ТЕН залишається дискусійним питанням та зводиться до декількох груп препаратів, серед яких: глюкокортикоїди, циклоспорин, імуноглобулін та блокатори фактора некрозу пухлини-альфа.

Зауважимо, що кількість летальних випадків не залежить від того, чи отримували хворі системне лікування чи лише підтримувальну терапію. Аналіз клінічних випадків розвитку алергічних реакцій з боку шкіри на тлі лікування гідроксихлорохином, які викладені в літературі, систематизований у таблиці. Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що позитивний та негативний результати лікування не залежали від вибраної стратегії (у підтримувальній чи системній терапії), що значно ускладнює вибір тактики ведення хворих у таких випадках.

З посиланнями на останній британський гайдлайн [3] була вибрана стратегія введення глюкокортикоїдів, оскільки вона має найбільшу, хоч і не завжди однозначну доказову базу. Ретроспективні реєстри EuroSCAR і RegiSCAR демонструють дані щодо близько 1000 хворих. Так, EuroSCAR виявила нестатистично значуще зниження смертності на фоні застосування глюкокортикоїдів порівняно з підтримувальною терапією, в той час як RegiSCAR не показав такої переваги [9].

Аналогічно дані цих і кількох інших досліджень, що охоплюють понад 1000 хворих, не показали зниження смертності на фоні введення внутрішньовенних імуноглобулінів проти підтримувальної терапії [2, 6, 16, 24, 25, 26]. Дані дослідження RegiSCAR свідчать на користь циклоспорину по-

Таблиця

**Випадки побічних реакцій з боку шкіри, викликаних гідроксихлорохином (адаптовано за: Nour Abou Assalie [12])**

Повідомлення	ГХ-індукована побічна реакція	Захворювання	Лікування	Наслідки
Cameron M.C. et al., 2014	ТЕН	СЧВ	В/в імуноглобуліни	Смерть
Park J.J. et al., 2010	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз	Дерматоміозит і поліартралгія	В/в ГК	Одужання
Lateef A. et al., 2009	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ТЕН	СЧВ	В/в імуноглобуліни В/в ГК	Одужання
Callaly E.L. et al., 2008	ТЕН	Синдром Шегрена	В/в ГК	Одужання
Perez-Ezquerria P.R. et al., 2006	Мультиформна еритема	Анкілозуючий спондилоартрит	В/в ГК антигістамінні	Одужання
Leckie M.J. et al., 2002	Синдром Стівенса – Джонсона	Ревматоїдний артрит	В/в ГК	Одужання
Murphy M. et al., 2001	ТЕН	Ревматоїдний артрит	без системного лікування	Смерть

ГК – глюкокортикоїди.

рівняно з підтримувальною терапією, хоча цей висновок не був статистично значущим [23]. Останнє ретроспективне дослідження, що включає 174 хворих, не показало користі від циклоспорину над підтримувальною терапією, про який раніше не повідомлялося в літературі, а також значно підвищений ризик ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували циклоспорин [18].

Існує декілька повідомлень про застосування інфліксимабу у формі однієї інфузії 5 мг/кг маси тіла, що зупинило некроліз епідермісу і призвело до швидкої повторної епітелізації [15, 22, 27, 29]. Кілька серій випадків описали подібні результати з однією підшкірною ін'єкцією етанерцепту 50 мг [4, 7, 14]. Справжні переваги та недоліки блокаторів фактора некрозу пухлин-альфа в лікуванні ТЕН важко об'єктивно оцінити, оскільки опублікованих досліджень на цю тему мало.

## ВИСНОВКИ

ТЕН рідко асоціюється з таким препаратом, як гідроксихлорохін, що застосовується при лікуванні пацієнтів із аутоімунними захворюваннями, в тому числі є основним базисним препаратом у лікуванні СЧВ. Проте препарат виявляє різні побічні ефекти з боку шкіри. Незважаючи на досить невисоку частоту виникнення цих реакцій, важливо інформувати пацієнта про необхідність негайного звернення за медичною допомогою при появі будь-яких алергічних реакцій з боку шкіри, враховуючи торпідний та загрожуючий життю характер ТЕН.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Assier-Bonnet H., Saada V., Bernier M. et al. (1996) Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine. *Lett Dermatol.*, 193: 71–72.
2. Campione E., Marulli G.C., Carrozzo A.M. et al. (2003) High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereol.*, 83(6): 430432 [PUBMED: 14690337].
3. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P. et al. (2016) U.K. guidelines for the management of Stevens – Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. 174: 1194–1227 & *J. Plast. Reconstr. Aesthet Surg.*, 69: e119–e153.
4. Famularo G., Dona B., Canzona F. et al. (2007) Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann. Pharmacother.*, 41(6): 1083–1084 [PUBMED: 17456541].
5. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 736–745.
6. Faye O., Roujeau J.C. (2005) Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs*, 65(15): 2085–2090 [PUBMED: 16225365].
7. Gubinelli E., Canzona F., Tonanzi T. et al. (2009) Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J. Dermatol.*, 36(3): 150–153 [PUBMED: 19335689].
8. Lebrun-Vignes B., Valery-Allanore L. (2015) Toxidermies. *Rev. Med. Inter.*, 36: 256–270.
9. Lee H.Y., Dunant A., Sekula P. et al. (2012) The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br. J. Dermatol.*, 167(3): 555–562.

10. Metayer I., Balguerie X., Courville P. et al. (2001) Toxidermies photo-induites par l'hydroxychloroquine : 4 cas. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 128: 729–731.
11. Nazih K., Maha B.S., Dorsaf M. et al. (2010) Severe Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis. *Egypt. Dermatol. O Line*, 6(1): 1–7.
12. Nour Abou Assalie, Robert Durcan, Laura Durcan et al. (2017) Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme. *J. Clin. Rheumatol.*, 23(2): 127–128.
13. Paquet P., Flagothier C., Pierard-Franchimont C. et al. (2004) Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev. Med. Liege*, 59(5): 286–292.
14. Paradisi A., Abeni D., Bergamo F. et al. (2014) Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 71(2): 278–283 [PUBMED: 24928706].
15. Patmanidis K., Sidiras A., Dolianitis K. et al. (2012) Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient. *Case Rep. Dermatol. Med.*, 915314 [PUBMED: 23259092].
16. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 64(8): 2677–2686. doi:10.1002/art.34473.
17. Plaquenil (hydroxychloroquine sulphate) tablets (2006): Adverse reactions. Bridgewater (NJ): Sanofi, Oct. 5.
18. Poizeau F., Gaudin O., Cleach L. et al. (2018) Cyclosporine for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients - exposed/unexposed and propensity-score matched analyses. *J. Invest. Dermatol.*, 138(6): 1293–1300 [PUBMED: 29369774].
19. Prins C., Kerdel F.A., Padilla R.S. et al. (2003) Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Archiv. Dermatol.*, 139(1): 26–32 [PUBMED: 12533160].
20. Roujeau J.-C., Kelly J.-P., Naldi I. et al. (1995) Medication use and risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic epidermal Necrolysis. *New Engl. J. Med.*, 33(24): 1600–1607.
21. Schmutz J.-L., Barbaud A., Tréchet P. (2008) Dress et hydroxychloroquine. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 135: 903.
22. Scott-Lang V., Tidman M., McKay D. (2014) Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatric Dermatol.*, 31(4): 532–534 [PUBMED: 23072342].
23. Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M. et al. (2013) Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 133(5): 1197–1204 [PUBMED: 23389396].
24. Stella M., Cassano P., Bollero D. et al. (2001) Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology*, 203(1): 45–49 [PUBMED: 11549799].
25. Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P. et al. (2008) Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the University of Miami experience. *Archiv. Dermatol.*, 139(1): 39–43 [PUBMED: 12533162].
26. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. (1998) Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 282(5388): 490–493 [PUBMED: 9774279].
27. Wojtkiewicz A., Wysocki M., Fortuna J. et al. (2008) Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereol.*, 88(4): 420–421 [PUBMED: 18709327].
28. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. (2020) *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
29. Zárate-Correa L.C., Carrillo-Gómez D.C., Ramirez-Escobar A.F. et al. (2013) Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 23(1): 61–63 [PUBMED: 23653980].

## РАЗВИТИЕ ТОКСИКО-ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГИДРОКСИХЛОРОХИНОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

М.С. Кулик<sup>1</sup>, М.Б. Джус<sup>1</sup>,  
А.И. Ивашковский<sup>2</sup>, Т.А. Карасевская<sup>1</sup>,  
Р.А. Потемка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>Александровская клиническая больница, Киев

**Резюме. Введение.** Гидрохлорохин — это синтетический противомаларийный препарат; среди побочных эффектов со стороны кожи, как сообщают разные авторы, являются: тяжелый острый генерализованный экзантематозный пустулез (Acute generalized exanthematous pustulosis — AGEP), фотоиндуцированная токсидермия, сыпь с эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS) и токсико-эпидермальный некролиз (ТЭН) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. На сегодняшний день к этому препарату приковано особое внимание в связи с его потенциальным противовирусным действием, что является актуальным в лечении пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом на фоне коронавируса (SARS-CoV-2) в условиях пандемии; хотя эти данные являются достаточно противоречивыми и неоднозначными, что требует дальнейших исследований [28]. **Цель.** С целью увеличения осведомленности и предупреждения возможных жизненно опасных последствий применения гидрохлорохина предлагаем ревматологам и врачам общей практики клинический случай развития ТЭН на фоне применения гидрохлорохина у больной с системной красной волчанкой (СКВ). **Материалы и методы.** В статье представлен клинический случай больной Т., у которой развился ТЭН на фоне лечения гидрохлорохином, проходившей лечение в условиях ревматологического стационара по поводу СКВ. **Результаты.** Больной проведена системная терапия глюкокортикоидами и поддерживающая терапия в виде регидратации, местная обработка пораженных участков кожи, отмена препарата «триггера». Несмотря на тяжелое течение ТЭН, после проводимой терапии пациентка была выписана с положительным результатом в виде полной эпителиализации кожи. **Выводы.** В статье представлен клинический пример успешного лечения ТЭН, проведен анализ клинических случаев возникновения ТЭН на фоне применения гидрохлорохина в литературе. Рассмотрены важные практические клинические вопросы, касающиеся диагностики и ведения этих больных с акцентом на ключевые достижения в его лечении.

**Ключевые слова:** токсико-эпидермальный некролиз, гидрохлорохин, системная красная волчанка.

## DEVELOPMENT OF TOXIC-EPIDERMAL NECROLYSIS INDUCED BY HYDROXYCHLOROQUINE IN TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.S. Kulyk<sup>1</sup>, M.B. Dzhus<sup>1</sup>,  
O.I. Ivashkivskii<sup>2</sup>, T.A. Karasevska<sup>1</sup>,  
R.A. Potemka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bohomolets National Medical University,  
Kyiv

<sup>2</sup>Alexander Clinical Hospital, Kyiv

**Abstract. Entry.** Hydroxychloroquine is a synthetic antimalarial drug and the side effects of the skin, as reported by different authors, are: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), photoinduced toxicoderma, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and toxic-epidermal necrolysis (TEN) [1, 10, 11, 17, 19, 21]. Nowadays, this drug is well known due to its potential antiviral effect that is relevant in the treatment of severe acute respiratory syndrome in coronavirus (SARS-COV2) disease in the context of a pandemic; although these data are rather contradictory and ambiguous and requires further studies [28]. **Aim.** The goal of this article is increasing awareness and prevent possible life-threatening consequences of the use of hydroxychloroquine, we offer rheumatologists and general practitioners a clinical case of TEN after the prescription of hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). **Materials and methods.** The article presents a clinical case of a TEN by the treatment with hydroxychloroquine in patient with SLE, which took place in a rheumatological department. **Results.** The patient was performed systemic therapy with glucocorticoids and supportive therapy with rehydration therapy, local treatment of the affected areas of the skin, removal of the «trigger» drug. The patient was discharged with a positive outcome and epithelialisation of skin after the therapy despite the severe type of toxic epidermal necrolysis. **Conclusions.** In this article, we presented our own case of successful treatment of TEN, analyzed the clinical cases of TEN by the treatment with hydroxychloroquine, examined important practical clinical issues related to the diagnosis and management of such patients, with an emphasis on key achievements.

**Key words:** toxic-epidermal necrolysis, hydroxychloroquine, systemic lupus erythematosus.

### Адреса для листування:

Кулик Мирослава Сергіївна  
03055, Київ, просп. Перемоги 29, к. 28  
E-mail: myroslavakulyk@gmail.com