

ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ: КОНСЕРВАТИВНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А.А. Юдин^{1,2}, Д.А. Котельников³

¹Городская клиническая больница № 24, Москва
²Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова
³Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования

Адрес для переписки:

Котельников Дмитрий Александрович, dimastikot@ya.ru

Ключевые слова:

токсический эпидермальный некролиз, синдром
Лайелла, консервативное лечение, местная обработка

Для цитирования:

Юдин А.А., Котельников Д.А. Токсический
эпидермальный некролиз: консервативный подход
к лечению на примере клинического случая.
Практическая аллергология. 2022; (2): 56–67.
DOI 10.46393/27129667_2022_2_56

Аннотация

Токсический эпидермальный некролиз – тяжелое поражение кожи и слизистых оболочек. Ведение таких пациентов является сложным и многогранным процессом, требующим от врачей знаний как в области общей терапии, аллергологии, так и в сфере реанимации, анестезиологии и даже принципов хирургического лечения. На настоящий момент нет четких и общепринятых схем ведения таких пациентов. Статья посвящена подробному описанию принципов местной терапии и обработки пациентов с синдромом Лайелла. На примере клинического случая проиллюстрирована тактика ведения и ухода за кожей и слизистыми в зависимости от локализации, периода патологического процесса, раскрыты этиология, патогенез, клиническое течение, терапия основного заболевания и его осложнений.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: A CONSERVATIVE APPROACH TO TREATMENT ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

A.A. Yudin^{1,2}, D.A. Kotelnikov³

¹City Clinical Hospital No. 24, Moscow
²Pirogov Russian National Research Medical University
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

For correspondence:

Dmitry A. Kotelnikov, dimastikot@ya.ru

Key words:

toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, conservative
treatment, topical treatment

For citation:

Yudin A.A., Kotelnikov D.A. Toxic epidermal necrolysis:
a conservative approach to treatment on the example
of a clinical case. Practical Allergology. 2022; (2): 56–67.
DOI 10.46393/27129667_2022_2_56

Summary

Toxic epidermal necrolysis is a severe lesion of the skin and mucous membranes. The management of such patients is a complex and multifaceted process that requires knowledge from doctors both in the field of general therapy, allergology, and in the field of resuscitation, anesthesiology, and even the principles of surgical treatment. At the moment there are no clear and generally accepted management schemes for such patients. The article is devoted to a detailed description of the principles of local therapy and this article describes in detail the principles of local treatment of patients with Lyell syndrome. On the example of our clinical case, the tactics of management and care of the skin and mucous membranes are illustrated depending on the localization, the period of the pathological process, the etiology, pathogenesis, clinical course, therapy of the underlying disease and its complications are revealed.



Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) – острая тяжелая слизисто-кожная реакция, для которой характерны распространенный некроз и отторжение эпидермиса. Практически неизбежным является развитие местных и общих осложнений течения заболевания, часто угрожающих жизни пациента [1]. Это требует междисциплинарного подхода к лечению и постоянного мониторинга состояния пациента с целью оценки эффективности проводимой терапии. Несмотря на широкую вариативность возможных осложнений течения заболевания, первостепенной задачей является восстановление целостности слизисто-кожного покрова, поврежденного в результате болезни.

Мы будем использовать термин «ССД/ТЭН» для общего обозначения синдрома Стивенса–Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) и промежуточной формы ССД/ТЭН.

Несомненно, несмотря на сложный патогенез с включением патологических иммунных реакций, в клиническом течении ТЭН имеется сходство с течением ожогов 3А степени и ожоговой болезни, в последующем сопровождающихся отслойкой эпидермиса.

По данным множества исследований, ранний перевод пациентов с подозрением или диагнозом ССД/ТЭН в ожоговые центры, специализированные дерматологические стационары и отделения аллергологии и иммунологии с опытом ведения подобных больных обеспечивает максимизацию краткосрочной выживаемости [2–5].

При запросе в научной электронной библиотеке eLibrary.ru актуальных данных о частоте заболевания ССД/ТЭН по Российской Федерации и о специализации отделений для госпитализации пациентов не найдено. По данным иностранных исследований, частота составляет от 1,1 до 6,8 случая на 1 млн населения в год [6–8]. У женщин заболевание встречается чаще (коэффициент соотношения полов 0,6) [9]. Можно только догадываться, сколько пациентов с синдромом Лайелла в Российской Федерации попадают в специализированные центры. Нередко такие пациенты находятся в неспециализированных реанимационных отделениях, в которых отсутствуют необходимые инструменты и оборудование, например противопролежневые матрасы, ламинары, увлажнители воздуха с функцией поддержания постоянной температуры и др. В связи с часто встречающимся недостаточным оснащением медицинских учреждений проблема обеспечения грамотной местной консервативной обработки пораженной кожи и слизистых оболочек встает особенно остро.

Этиология, патогенез и клинические симптомы ССД/ТЭН

Наиболее часто ТЭН развивается при приеме лекарственных препаратов. Описано более 100 лекар-

ственных препаратов разных групп, вызывающих развитие эпидермолитических лекарственных реакций: противосудорожные (карбамазепин, фенобарбитал), антиподагрические (аллопуринол), сульфаниламиды, антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы), нестероидные противовоспалительные средства (пироксикам), антиретровирусные (при ВИЧ-инфекции). Период от начала приема препарата до начала реакции составляет от четырех дней до четырех недель. Максимальный срок, по-видимому, ограничивается первыми восемью неделями лечения. В большом многонациональном исследовании, включавшем 379 случаев ССД/ТЭН и 1505 контрольных случаев, чаще всего взаимосвязь подтверждена для антибактериальных сульфаниламидов, ламотриджина, аллопуринола, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина и оксикам-НПВП [10, 11]. Более чем в трети случаев ССД/ТЭН причину установить не удается [12]. Редко сообщаемые и спорные причины ССД/ТЭН включают инфекцию *Mycoplasma pneumoniae* у детей, вакцинацию, внутривенное введение контрастного вещества, внешнее химическое воздействие, лекарственные травы и продукты питания [13–16]. Причастны ли биологически активные добавки или их метаболиты, присутствующие в пищевых продуктах, в качестве компонента или загрязнителя, остается неясным.

Факторами риска синдрома ССД/ТЭН также являются генетические факторы, злокачественные новообразования и, возможно, физические факторы (такие как ультрафиолетовое излучение или лучевая терапия), ВИЧ-инфекция. Пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск реакций на лекарства и в 100 раз более высокий риск ССД/ТЭН по сравнению с населением в целом [17].

Патогенетические механизмы, вызывающие повреждение кожи при ССД/ТЭН, до конца не изучены. Ранние исследования иммунофенотипа лимфоцитов, обнаруженных в пузырьной жидкости поражений ССД/ТЭН, позволили предположить клеточно-опосредованную цитотоксическую реакцию против кератиноцитов, приводящую к массивному апоптозу кератиноцитов [18]. Последующие исследования показали, что цитотоксические Т-клетки являются лекарственно-специфичными и направлены против нативной формы лекарственного средства, а не против реактивного метаболита [19].

Считается, что лекарственно-специфические цитотоксические Т-клетки CD3⁺CD8⁺, наряду с естественными киллерами (NK), являются основными индукторами апоптоза кератиноцитов [1, 19]. Различные цитотоксические белки и цитокины, такие как растворимый лиганд Fas, перфорин/гранзим, фактор некроза опухоли (TNF) альфа и связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), рассматривались в качестве



медиаторов обширного апоптоза кератиноцитов при ССД/ТЭН, однако ключевую роль в патологическом процессе играет гранулизин – цитолитический белок, обнаруженный в цитотоксических Т-клетках и NK-клетках, участвующих в патогенезе ССД/ТЭН [20, 21]. Механизм, посредством которого цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки стимулируются к высвобождению гранулизины, неизвестен.

Клиническая картина, как правило, начинается с продромального периода – лихорадки, часто превышающей 39 °С, и гриппоподобных симптомов, предшествующих развитию кожно-слизистых поражений за оди- нтри дня. Фотофобия, зуд или жжение конъюнктивы и боль при глотании могут быть ранними симптомами поражения слизистой оболочки. У большинства пациентов присутствуют недомогание, миалгия и артралгия. Экзантематозная сыпь может быть предвестником синдрома ССД/ТЭН.

Шкала тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN), основанная на семи независимых клинических и лабораторных переменных (таблица), считается наиболее адекватной в определении прогноза течения тяжелых случаев ТЭН [22]. Однако из-за прогресса в лечении пациентов с ССД/ТЭН с течением времени, особенно в специализированных центрах, показатель SCORTEN может завышать риск смертности в этих условиях [23].

Кожные поражения обычно начинаются с нечетко очерченных, сливающихся эритематозных пятен с пурпурными центрами, хотя во многих случаях ССД/ТЭН может проявляться диффузной эритемой [24]. Отмечаются гиперестезия кожи, выраженная болезненность при прикосновении. Причем выраженность боли часто не соответствует кожному поражению.

Шкала тяжести заболевания ССД/ТЭН SCORTEN и риск смертности пациента

Прогностический фактор	Баллы
Возраст > 40 лет	1
Частота сердечных сокращений > 120 уд/мин	1
Рак или лейкоз	1
Отслойка кожи в первый день свыше 10%	1
Уровень мочевины > 10 ммоль/л	1
Уровень бикарбоната < 20 ммоль/л	1
Уровень глюкозы > 14 ммоль/л	1
Сумма баллов по SCORTEN	Показатель смертности, %
0–1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
≥ 5	90

Поражение кожи чаще всего начинается с лица и грудной клетки, затем распространяется на другие области и распределяется симметрично. Скальп обычно остается незатронутым, а ладони и подошвы поражаются редко. Могут присутствовать атипичные мишенеобразные кожные высыпания с более темными центрами. По мере прогрессирования заболевания образуются везикулы и буллы, и в течение нескольких дней кожа начинает шелушиться. Затем начинается чрезвычайно болезненная отслойка эпидермиса на уровне базального слоя вследствие некроза. Формируется симптом Никольского – десквамация верхних слоев эпидермиса при небольшом надавливании или трении кожи, прилегающей к булле в явно незатронутым участке. Также может присутствовать симптом Асбо–Хансена, или признак распространения булл (латеральное расширение неповрежденных булл при центральном надавливании). Окончательный вид кожи сравнивают с обширным термическим повреждением – кожа «снимается, как кожура с вареной свеклы» [25].

Вовлечение слизистых оболочек происходит примерно в 90% случаев ССД/ТЭН и может предшествовать кожным высыпаниям или следовать за ними [26]. Болезненные корочки и эрозии могут возникать на любой поверхности слизистой оболочки. Слизистая оболочка полости рта и красная кайма губ почти всегда поражаются болезненными геморрагическими эрозиями, покрытыми серовато-белой пленкой. Стоматит и мукозит приводят к нарушению перорального приема пищи с последующим недоеданием и обезвоживанием.

Поражение глаз отмечают примерно у 80% пациентов. Наиболее частым изменением в глазах является тяжелый конъюнктивит с гнойным отделяемым, но могут развиваться буллы. Часто наблюдается изъязвление роговицы, могут возникать передний увеит или паноптальмит. Сопутствующими симптомами являются боль и светобоязнь.

Изменения глаз могут полностью регрессировать, но по крайней мере у 50% пациентов наблюдаются отдаленные последствия для глаз, включая боль, сухость и рубцевание с развитием синехий между веками и конъюнктивой [27].

Уретрит развивается у 2/3 пациентов и может привести к задержке мочи. Нередки генитальные эрозии. У женщин вовлечение вульвы и влагалища проявляется эрозивно-язвенным вагинитом, вульварными буллами, вагинальными синехиями и может привести к долгосрочным анатомическим последствиям. К ним относятся лабиальные и вагинальные спайки и стеноз, затрудненное мочеиспускание и задержка мочи, рецидивирующий цистит или гематокольпос, которые могут потребовать хирургического лечения [28, 29].



У 20% больных отмечаются трахеит, бронхит, эзофагит, гастрит, энтероколит, цистит с эндоскопическим выявлением эрозий и иногда язв. При вовлечении нижних дыхательных путей возможны осложнения в виде бронхоолита, пневмонии и дыхательной недостаточности. Следствием повреждения кожи и слизистых является потеря белка, жидкости и электролитов, что может сопровождаться гемодинамическими нарушениями, провоцирующими возникновение вторичных осложнений в поздней фазе заболевания [30].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с ССД/ТЭН.

Клинический случай

Пациентка Л., 24 года, поступила 26.02.2022 в индивидуальную палату отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Городской клинической больницы № 24 г. Москвы с жалобами на сливную макуло-папулезную сыпь по всему телу, появление пузырьков на спине и груди на месте элементов сыпи, наполненных желтоватой жидкостью, температуру тела до 40 °С, чувство жара.

Ухудшение самочувствия 23.02.2022, когда появились сухой кашель, першение в горле, заложенность носа со слизистым отделяемым. Принимала обильное питье, ибупрофен без эффекта – на следующий день утром температура тела до 40 °С, появилась макуло-папулезная сыпь на спине, животе. Вызвала врача на дом на следующий день, введен дексаметазон 4 мг – 1,0 мл внутримышечно, супрастин 20 мг – 1,0 мл внутримышечно с непродолжительным снижением температуры. К вечеру 25.02.2022 на спине появились единичные буллезные элементы с тонкой легко отделяемой покрывкой. В связи с усилением жалоб, генерализацией макуло-папулезной сыпи вызвала бригаду скорой медицинской помощи 26.02.2022. Доставлена в приемное отделение стационара общего профиля ГКБ № 24. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Важным фактом в анамнезе является нахождение на учете и длительном лечении в психоневрологическом диспансере (ПНД) по поводу шизоаффективного расстройства. Со слов пациентки и согласно записям в представленной медицинской документации, длительно получала препараты кветиапин, галоперидол, вальпроевую кислоту. Последняя госпитализация в ПНД за три недели до настоящей госпитализации, получала карbamазепин 100 мг три раза в день, кветиапин 25 мг по 1 таблетке на ночь, циклодол 2 мг утром и днем, тиаприл 2 мг в/м, мексидол 2–4 мг в/в. Также выполнены инъекции палиперидона однократно 11.02.2022 в дозе 150 мг и 100 мг через неделю, после чего отмечался сильный галлюцинозный эффект. Была переведена на домашнее лечение 22.02.2022 в связи с возникшей

слабостью, ознобом, что было расценено как продромальный период острого респираторного заболевания. Пациентка продолжила прием карbamазепина 200 мг по полтаблетки утром дома. На следующий день, 23 февраля, температура поднялась до 39,0 °С, появилась сыпь в области груди с последующей генерализацией в области живота, верхних и нижних конечностей, сопровождалась зудом. Продолжала амбулаторный прием карbamазепина, кветиапина, циклодона, amitриптилина до 24 февраля, при распространении сыпи по коже и появлении первых симптомов прием лекарств прекратила.

При осмотре общее состояние тяжелое. Ориентация в пространстве, времени и собственной личности сохранена. Положение пассивное. Оценка по шкале комы Глазго: 15. Температура тела 38,6 °С. На кожном покрове множественные полиморфные высыпания в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папулы, пузырьки по всему телу, буллы с экссудативным содержимым с легко вскрывающейся покрывкой в области шеи, кистей. Пузырные симптомы Никольского, Асбо-Хансена резко положительны (рис. 1). Открытые участки дермы кровоточат. На коже ладонных поверхностей кистей рук и внутренней поверхности стоп буллы без содержимого с фиксированной покрывкой, пузырьные симптомы отрицательные, отслойка эпидермиса происходит пластинками от периферии к центру.

На красной кайме губ толстые буро-коричневые геморрагические корки, легко трескаются, кровоточат. Слизистая полости рта диффузно гиперемирована, с множественными болезненными контактно кровоточащими эрозиями, частично покрытыми сероватой фибринозной пленкой. При осмотре глаз склеры инъ-



Рис. 1. Состояние кожных покровов пациентки 26.02.2022 (первый день госпитализации в ОРИТ)



ещированы, роговица нормальной формы, прозрачна, орбитальные конъюнктивы отечны и гиперемированы с обеих сторон, гнойного отделяемого нет. На больших и малых половых губах, слизистой оболочке вульвы и влагалища при осмотре в зеркалах определяются быстро вскрывающиеся пузыри с обширными резко болезненными эрозиями, покрытые сероватым фибринозным налетом. Подкожно-жировая клетчатка развита хорошо, распределена равномерно по всему телу.

Волосистой покров в норме, по женскому типу, кожа волосистой части головы не затронута патологическим процессом. Ногти нормальной формы, светло-розового цвета, без исчерченности, патологической ломкости и разрушения. Пальпируемые лимфатические узлы (затылочные, околоушные, подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые) увеличены, подвижны, поверхность их гладкая, консистенция мягкая, они не спаяны с кожей, окружающей клетчаткой и между собой. Оценить их болезненность не представляется возможным, так как кожа над ними поражена.

Искривления и утолщений костей нет. Части скелета пропорциональны, деформаций нет. Конфигурация суставов не изменена. Активные и пассивные движения в суставах в полном объеме. Степень развития мускулатуры нормальная. Сила и тонус мышц нормальные, одинаковые с обеих сторон. Патологических искривлений позвоночника нет.

Дыхание самостоятельное. Нос нормальной формы, не деформирован, дыхание через нос затруднено, отделяемое из носа слизистого характера с геморрагическими корками. Изъязвления у наружного края ноздрей, при передней риноскопии слизистая носовых ходов гиперемирована, отечна, с одиночными эрозиями, покрытыми сероватым налетом, везикулезной сыпи не обнаружено. Расположение гортани нормальное, отеков нет. Голос громкий, хриплый. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом (SpO_2) 98%. Ритм дыхания регулярный. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Грудная клетка гиперстенической формы. Движение грудной клетки при дыхании симметричное, отставаний нет, дополнительная мускулатура в акте дыхания участия не принимает. Сравнительная перкуссия не проводилась в связи с болезненностью кожи. При аускультации над всей поверхностью легочных полей выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Крепитации нет. Побочные дыхательные шумы отсутствуют.

Область сердца не изменена. Видимой пульсации артерий и вен нет. Пульс достаточного наполнения, напряженный, синхронный, ритмичный. Систолическое давление 150 мм рт. ст. Диастолическое давление 96 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 134 в минуту – синусовая тахикардия. Тоны сердца ясные.

Напряжения брюшной стенки нет. Пупок втянут. Расхождения прямых мышц, грыжевых выпячиваний

и других изменений нет. Паховые кольца не расширены. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. Глубокая пальпация невозможна в связи с болезненностью кожи. Мочеиспускание по катетеру. Цвет мочи соломенно-желтый.

В лабораторных анализах от 26.03.2022 обращало на себя внимание следующее.

Клинический анализ крови (цельная кровь): гемоглобин – 157 г/л, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $6,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы – $0,03 \times 10^9$ /л, базофилы – $0,06 \times 10^9$ /л, моноциты – $0,05 \times 10^9$ /л.

Биохимия крови (сыворотка): С-реактивный белок – 123,80 мг/л, общий белок – 75,0 г/л, альбумин – 48,4 г/л, мочевины – 2,9 ммоль/л, креатинин – 50,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 34,9 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 39,2 Ед/л, глюкоза – 6,70 ммоль/л, лактатдегидрогеназа – 530,0 Ед/л, креатинфосфокиназа – 223,0 Ед/л.

Кислотно-щелочное состояние (цельная кровь из вены): лактат – 0,8 ммоль/л, ионы кальция – 0,74 ммоль/л, калия – 2,1 ммоль/л, натрия – 136 ммоль/л, рН – 7,36, стандартный бикарбонат – 11 ммоль/л.

Оценка степени отслойки кожи проведена по «правилу девяток» (голова составляет 9%, каждое плечо – 9%, на каждую ногу приходится 18%, на переднюю и заднюю части туловища – по 18% от общей поверхности кожного покрова соответственно). Площадь поражения кожных покровов эрозивно-буллезными элементами и участками отслаивающегося эпидермиса составляла более 80% поверхности тела. Оценка по шкале SCORTEN составила 4 балла (летальность 58,3%). В первые несколько суток поражение кожных покровов и слизистых оболочек прогрессировало (рис. 2).



Рис. 2. Состояние кожных покровов пациентки 28.02.2022. Обработка не вскрывшихся пузырей раствором калия марганцовокислого, открытых эрозий – бриллиантовым зеленым

Аллергологический анамнез: отмечает пищевую непереносимость креветок, осьминогов, ананасов с клиникой распространенной кожной сыпи. Специфическое обследование не проводилось. Мать пациентки в беседе подтвердила реакцию на морепродукты, однако точный характер реакции, метод купирования не помнит в связи с давностью проявлений и продолжительным соблюдением элиминационной диеты. Семейный аллергоанамнез: у брата бронхиальная астма.

Ранее клинических проявлений сенсибилизации к атопическим ингаляционным аллергенам не прослеживается, лекарственной, вакцинальной, инсектной, латексной и контактно-металлической непереносимости нет. Анамнестических указаний на наличие признаков иммунной недостаточности нет (отсутствие указаний на рецидивирующие гнойные средние отиты, верхнечелюстные синуситы, бронхиты, абсцедирующие пневмонии, пиелонефриты, циститы, гнойные рецидивирующие заболевания кожи, асептические лихорадки с лимфаденопатией). Спонтанный длительный диарейный синдром отрицает.

В связи с тяжестью течения заболевания довольно быстро присоединились вторичные и третичные осложнения. Для упрощения представления общей динамики, проводимой поликомпонентной терапии некоторые осложнения будут объединены не в хронологическом порядке возникновения, а по принципу общих патогенетических механизмов.

Обширная отслойка эпидермиса с появлением новых булл, наполненных экссудативной жидкостью, и возникновение открытых участков дермы (рис. 3) быстро привели к потере значительных объемов жидкости, развитию водно-электролитных нарушений, гипопроteinемии с развитием пастозности нижних конечностей и плеврального двустороннего выпота. Неизбежный контакт с детритной тканью, ее резорбция, а также присоединение вторичной инфекции обусловили возникновение интоксикационного синдрома.

Поражение внутренних органов представлено реактивным панкреатитом с длительной гиперамилаземией. Для уменьшения секреции поджелудочной железы внутривенно вводился октреотид, после улучшения состояния внешнесекреторная функция поджелудочной железы компенсирована таблетированной формой панкреатина по 25 мг 3 раза в день.

Коррекция гипопроteinемии и электролитных нарушений осуществлялась комплексно: введением белковых парентеральных препаратов и альбуминов, соответствующих растворов солей. В качестве неспецифического антидота и антиоксиданта в составе инфузионной терапии в ОРИТ вводился натрия тиосульфат по 9000 мг в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида.

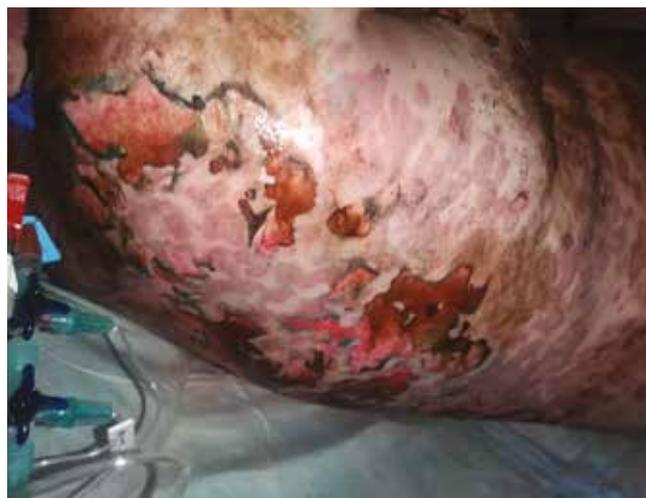


Рис. 3. Широкие вскрытые участки дермы на участках сдавления (спине) с легко отслаиваемыми покрышками по краям

В связи с тяжестью пациентки было принято решение о применении пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг 2 дня, затем 250 мг в течение 3 дней с целью уменьшения активации и генерализованной экспансии активированных поликлональных и олигоклональных Т-лимфоцитов, вовлекающих в реакции эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги. Данная тактика позволяет снизить прогрессирование болезни. Более глюкокортикоиды у данной пациентки не применялись.

В отделении реанимации 07.03.2022 у данной пациентки произошла остановка кровообращения, осуществлена сердечно-легочная реанимация с успешным восстановлением сердечной деятельности, синусовой тахикардией. Сердечно-легочная реанимация осложнилась переломами переднебоковых отрезков 3, 4, 5-го ребра справа и 4-го ребра слева (выявлены при компьютерной томографии органов грудной клетки впоследствии). Через две недели, уже в отделении аллергологии и иммунологии, выявлена фибрилляция предсердий, парок-



сизмальная форма, пароксизм от 22.03.2022, тахиформа, спонтанное восстановление синусового ритма. При физикальном осмотре у пациентки длительно сохранялась синусовая тахикардия. В первую очередь аритмии связаны с электролитными нарушениями на фоне интоксикационного синдрома, коррекция проводилась инфузиями соответствующих лабораторной динамике растворов солей. Также проводилась гастропротекторная и антикоагулянтная терапия.

В связи с высоким потенциалом контаминации поврежденных кожных покровов и слизистых оболочек, применением системных глюкокортикостероидов назначена антибактериальная терапия (меропенем по 1 г 3 раза в день 4 дня и линезолид 600 мг 2 раза в день 4 дня) с момента госпитализации. Затем за период госпитализации в ОРИТ проводилась смена антибактериальной терапии на дорипенем, амикацин и тигециклин. Подбор антибактериальных препаратов в ОРИТ продолжался эмпирически, так как в ходе регулярных бактериологических исследований крови из нескольких вен на посев микрофлоры, мочи, мокроты длительное время микрофлоры не было выявлено. Повторные посевы культуры кожи, а также крови, мокроты, катетеров, желудочных и мочевыводящих путей проводились через регулярные промежутки времени (каждые 48–72 часа), чтобы обеспечить раннее выявление контаминации [31]. Несмотря на отрицательные посевы крови, на основании высокого уровня прокальцитонина в крови (> 10 мг/мл) диагностирована системная воспалительная реакция, сопровождающаяся резко возникающей лихорадкой до 40°C . Выделение полирезистентной синегнойной палочки из мокроты, а также в мазках, взятых с раневой поверхности и из урогенитального тракта, не позволяло исключить сепсис. В условиях отделения аллергологии и иммунологии смена антибактериальной терапии проведена трижды.

Схема антибактериальной терапии с 17.03.2022:

- 1) метронидазол 500 мг 3 раза в день;
- 2) даптомицин 500 мг 1 раз в день;
- 3) пиперациллин + тазобактам 4000 мг + 500 мг 3 раза в день;
- 4) полимиксин В 75 мг 2 раза в день.

Затем в связи с возникновением стойкой лихорадки, резистентной к парентеральному применению парацетамола, схема терапии менялась дважды с консультацией клинических фармакологов.

Схема антибактериальной терапии с 25.03.2022:

- 1) цефтазидим + авибактам 2000 мг + 500 мг 3 раза в день;
- 2) линезолид 600 мг 2 раза в день;
- 3) азтреонам 2000 мг 1 раз в день.

Схема антибактериальной терапии с 04.04.2022:

- 1) полимиксин В 75 мг 2 раза в день;
- 2) линезолид 600 мг 2 раза в день;
- 3) имипенем + циластатин 500 мг + 500 мг 4 раза в день.

Последняя схема лечения проводилась до 12.04.2022, когда появились полные основания отмены антибактериальной терапии (по данным клинического состояния, нормализации уровня провоспалительных маркеров, отрицательные результаты повторных посевов, инструментальных методов исследования).

Анемия развилась на 12-е сутки со дня госпитализации, в связи с чем длительно применялись железа III гидроксид по 100 мг через день, фолиевая кислота и пиридоксин ежедневно без развития ретикулоцитоза, уровень гемоглобина продолжал снижаться до 52 г/л. Характер течения анемии расценен как следствие интоксикации на фоне тяжелого состояния. Проведено переливание 305 мл эритроцитарной массы с индивидуально подобранной группой крови 07.04.2022 без посттрансфузионных осложнений, удалось компенсировать анемию до легкой степени (99 г/л).

В связи с развитием стойкой лейкопении менее $2 \times 10^9/\text{л}$ 03.04.2022 проведена подкожная инъекция препарата филграстим – стимулятора лейкопоза. Рост уровня лейкоцитов сопровождался моноцитарной реакцией. Через трое суток уровень лейкоцитов достиг референтных значений и сохранялся до момента выписки пациентки.

При повышении активности печеночных ферментов (по результатам лабораторного исследования от 22.03.2022: АЛТ – 84,5 Ед/л, АСТ – 78,3 Ед/л) принимала урсодезоксихолевую кислоту по 250 мг 3 раза в день длительно.

Частота обработки кожного покрова и слизистых ограничивалась двумя процедурами в день в связи с выраженным болевым синдромом. Обработку начинали с осмотра и ревизии наиболее тяжелых участков: мест наибольшего сдавления, складок кожи, молочных желез. Для создания дополнительной защиты от механического раздражения и контаминации использовали одноразовый халат, сменяемый после каждой обработки. Участки халата, крепко прилипшие к коже, местам кровоподтеков, орошали водным 3%-ным раствором перекиси водорода, что позволяло через несколько секунд снять халат значительно легче.

В ОРИТ обработка производилась под общей анестезией (пропофол) с премедикацией наркотическими анальгетиками. При снижении болевой чувствительности в отделении аллергологии и иммунологии обработка проводилась только с премедикацией трамadolом до 400 мг в сутки. Для снижения боли предварительно применялись инфузии парацетамола (также имеющие терморегуляционный эффект), местно в наиболее болезненных местах на спине, плечах, молочных железах использовали водный раствор лидокаина 0,5% или Катеджель (гелевая форма лидокаина и хлоргексидина).

Рис. 5. Плотные детритные корки на левом плече





Рис. 4. Кожа спины утром 31.03.2022 до обработки



Рис. 5. Плотные детритные корки на левом плече



Рис. 6. Кожа спины после обработки. На почти заживших участках начата щадящая обработка с использованием водного раствора метиленового синего

Все растворы для местного применения подогрелись на водяной бане до 37 °С. Вначале кожу обрабатывали орошением дезинфицирующего водного 0,05%-ного раствора хлоргексидина (рис. 4). Затем участки с неудаленной некротизированной тканью, гноем или труднодоступные для местной обработки орошали 3%-ным раствором перекиси водорода. Время экспозиции раствора – две минуты для завершения реакции. После ребром металлического шпателя под углом уверенными движениями по коже снимали загрязнения и детритную (некротизированную) ткань. Движения должны быть не насильственными, некротическая ткань, покрывки пузырей должны сниматься легко следом за движениями шпателя. Плотные корки сохраняли (рис. 5). Далее тактика зависела от места и характера поражения кожи. Пузырные элементы спускали проколом стерильной иглой, покрывки оставляли на коже, дубили 5%-ным раствором перманганата калия. Также данным раствором обрабатывались эрозии до образования коагуляционной окислительной пленки, а затем, после высыхания, кожу обрабатывали анилиновыми красителями (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий).

Выбор спиртового либо водного раствора анилиновых красителей зависел от степени выраженности повреждения кожи. При прогрессирующей регенерации кожи, появлении эпидермиса на ранее открытой дерме, что можно было заметить по характерному блеску на поверхности, интенсивность обработки уменьшали, применяя преимущественно анилиновые красители на водной основе с постепенной их отменой (рис. 6). Однако в последующем при сепсисе на плохо заживающих участках кожи спины и молочных желез появились многочисленные внутридермальные гнойнички. В связи с пиодермией и невозможностью обеспечить достаточ-

ные стерильные условия в палате местная обработка усилена, внутридермальные гнойничковые элементы не вскрывали.

После высыхания анилинового красителя на участки обработанной кожи выполняли аппликации декспантенола. Примерно через 5 минут одевали на пациентку одноразовый халат.

Обработка кожи лица была осуществлена щадящим образом. Противопоказано применение спиртовых растворов во избежание химического ожога и возникновения грубых косметических дефектов. Поражение не затронуло скальп, поэтому данная область требовала только динамического наблюдения. Данной пациентке проводили аппликации на коже лица марлевыми салфетками, смоченными водным раствором хлоргексидина. Через 5 минут салфетки снимали, собирая отшелушившиеся корочки. После на непораженные участки кожи лица наносили эмолиенты (ланолин, оливковое масло или другие). Буллы на завитках ушных раковин вскрылись самостоятельно; их щадяще обрабатывали спиртовым раствором бриллиантового зеленого, не снимая покрывки.

Геморрагические корки на красной кайме губ промакивали марлевой салфеткой, смоченной водным 1%-ным раствором перекиси водорода и хлоргексидина.

Ротовая полость, особенно в начале заболевания, была покрыта эрозиями. На ранних этапах при значительной болезненности предварительно пациентке давали прополоскать ротовую полость 0,2%-ным раствором лидокаина. Местная обработка заключается в частых (5–6 раз и более) полосканиях рта водным хлоргексидином, после на эрозии точечно наносили 20%-ный раствор тетрабората натрия. Через 10 минут слизистую рта обрабатывали глицерином для смягчающего эффекта.



При поражении глаз наблюдался блефароконъюнктивит, в связи с чем возник риск развития язвы роговицы и увеита. При остром блефароконъюнктивите пациентка получала 0,1%-ную гидрокортизоновую мазь под веко и на веки, затем для ускорения репарации конъюнктивы и роговицы – Корнерегель (глазную форму декспантенола).

В перианальной области и на слизистой стенок влагалища продолжительное время появлялись пузыри, которые быстро вскрывались, обнажая обширные, резко болезненные эрозии. Они покрывались сероватым фибринозным налетом. Обработка влагалища проводилась спринцеванием водного раствора хлоргексидина, после чего внутрь вводился Катеджел. Влагалище расправлялось полностью во время обработки с целью профилактики образования спаек и синехий. Для предотвращения периуретральной стриктуры с вовлечением вульвовагинита был установлен моче-вой катетер.

Таким образом, состояние пациентки определялось тяжелым течением эпидермального некролиза, осложнившегося интоксикацией, обменными нарушениями (гипопротеинемией, электролитным нарушением с формированием двустороннего плеврального выпота, компрессионных динамических ателектазов и инфильтративных изменений в заднебазальных отделах левого легкого), вторичным неспецифическим инфицированием кожи, развитием сепсиса, остановкой сердечной деятельности 07.03.2022 и нарушением ритма сердца.

В ходе регулярного посева крови микрофлора не выделена, однако при посеве отделяемого из влагалища и раневого отделяемого выделена полирезистентная синегнойная палочка. Проведены курсы комбинированной антибактериальной терапии, коррекция белковых и электролитных нарушений, коррекция нарушений сердечного ритма, регулярно проводилась обработка пораженных участков кожи асептическими растворами и анилиновыми красителями, проводилось лечение железодефицитной анемии препаратами железа и переливанием эритроцитарной массы. При электрокардиографическом исследовании выявлена фибрилляция предсердий от 22.03.2022, тахиформа, со спонтанным восстановлением синусового ритма.

В результате проведенного лечения состояние пациентки улучшилось, отмечена положительная динамика: полная эпителизация дефектов кожи, эрозивных дефектов нет, рецидивов эпидермального некролиза нет, разрешение пиодермии, разрешение интоксикации: нормализация активности ферментов, маркеров цитолиза (АЛТ – 27,3 Ед/л, АСТ – 34,5 Ед/л), нормализация уровня калия крови (3,7 ммоль/л), повышение уровня общего белка крови (64,0 г/л) с нормализацией уровня альбуминов (44,0 г/л); нормализация температуры тела.

Данных за течение инфекционного процесса не выявлено (прокальцитонин ниже 0,5 мг/мл, С-реактивный белок 2,20 мг/л). На компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений легких не выявлено, плевральный выпот полностью разрешен.

В местах многоморфной экссудативной эритемы сохраняется гиперпигментация, также сохраняется стойкая эритема. На лице, груди, животе, спине, верхних и нижних конечностях полная эпителизация кожи. Проявления хейлита, стоматита, вульвовагинита, конъюнктивита разрешились.

Течение анемии с положительной динамикой – компенсация до легкой степени тяжести. В дальнейшем стационарном лечении не нуждалась – выписана 15.04.2022 в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Обсуждение

В доступной литературе теме обработки пораженной кожи уделено недостаточно внимания. Рекомендации сводятся к применению определенных растворов [1] без учета характера элементов и их локализации и ведению пациента как пострадавшего от ожогов 3А степени.

Поддерживающая терапия является краеугольным камнем лечения и включает уход за раневой поверхностью, введение жидкости и электролитов, питательную поддержку, регулирование температуры, контроль боли, профилактику и лечение инфекций, уход за глазами и поддержку функции внутренних органов, если это необходимо. Часто поражаются слизистые оболочки глаз, рта и урогенитального тракта, поэтому рекомендуется лечение с привлечением специалистов разного профиля [4, 32].

Идеальная стратегия лечения ран при ССД/ТЭН не определена. Уход за ранами у пациентов с ССД/ТЭН различается в зависимости от центра и может быть разделен на хирургический и консервативный подходы [33].

При хирургическом подходе девитализированный эпидермис удаляют с помощью хирургической обработки. В некоторых центрах после санации дермы накладывают биологические мембраны (например, аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты, биосинтетические повязки) [33, 34]. Покрытие ран синтетическим заменителем кожи особенно удобно и комфортно для лечения детей, однако при сравнении с консервативным антисептическим лечением раны уровень смертности существенно не отличается. В данном клиническом случае применялся консервативный подход.

При консервативном подходе отслоившийся/отделяемый эпидермис остается на месте в качестве биологической повязки, для ускорения заживления можно использовать дополнительные неадгезивные повязки.



Бережное очищение кожи стерильной водой или разбавленным хлоргексидином следует проводить при каждой смене защитной повязки. Большие буллы могут быть вскрыты и осушены без снятия покрывки. Марля, пропитанная вазелином, традиционно используется в качестве первичной повязки во многих центрах. Все чаще используются современные повязки (например, неприлипающие нанокристаллические марлевые материалы, содержащие серебро, и биосинтетические повязки). Их можно оставлять на месте на срок до семи дней, что снижает частоту болезненных смен повязок. Однако использование современных повязок, похоже, не влияет на время заживления [35]. Флюидизирующие кровати также полезны для уменьшения давления на кожу и предотвращения сдавления кожи и образования долго заживающих пролежней [32].

Волосы на теле на пораженных участках, а также не менее 2,5 см от границы открытой дермы должны быть подстрижены, за исключением бровей. Это позволяет в последующем снизить бактериальную нагрузку, сделать фиксацию и удаление повязок проще и менее болезненными. При наличии ран на лице мужчины должны бриться каждый день, чтобы также уменьшить риск инфицирования. Необходимость удаления волос следует обсуждать с пациентом. Данной пациентке волосы на голове коротко подстригли, так как они значительно затрудняли обработку кожи ушей, шеи и плечевого пояса.

ССД/ТЭН является чрезвычайно болезненным состоянием, и боль усиливается при мобилизации и процедурах ухода за обширной раневой поверхностью. Интенсивность боли можно оценить, попросив пациента описать уровень боли по числовой шкале возрастающей интенсивности (от 0 до 10). Эту оценку можно повторять каждые четыре часа в острой фазе. Выбор обезболивания зависит от уровня боли, а цель лечения – удержать уровень боли на показателе 2. Дополнительное обезболивание может потребоваться при мобилизации пациента и во время обработки кожи и слизистых. При легкой боли (по шкале до 4) целесообразно применение неопиоидных анальгетиков (парацетамол). При умеренной или сильной боли (≥ 4) может потребоваться введение опиоидных анальгетиков в различных формах.

Возможно использование растворов анилиновых красителей на водной основе, однако защита после их нанесения гораздо менее надежна, язвы и открытые участки дермы быстро вскрываются, создавая дополнительные входные ворота инфекции и вызывая потерю жидкости и электролитов. В связи с этим эффективнее использовать спиртовые растворы на коже туловища и конечностей. При непереносимости болевых ощущений пациентом целесообразно использование местной анестезии в виде промакивания 0,5%-ным раствором лидокаина, использование гелей с местным анестезирующим средством или общее обезболивание.

Много споров вызывает вопрос применения системных глюкокортикостероидов у пациентов с ССД/ТЭН. Ранние американские исследования показали более высокую частоту осложнений и повышенную смертность у пациентов с ТЭН, получавших кортикостероиды в ожоговых отделениях [36]. Однако в последующем обновленном обзоре пациентов, включенных в исследование RegiSCAR, для которых были доступны сведения о лечении ($n = 442$), не было выявлено пользы или вреда кортикостероидов (коэффициент риска 1,3, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,8–1,9) [37]. Метаанализ 2017 г. с использованием индивидуальных данных 1209 пациентов, из которых 367 получали системные кортикостероиды в дополнение к поддерживающей терапии, показал, что лечение кортикостероидами было связано с умеренным снижением риска смерти по сравнению с только поддерживающей терапией (отношение шансов 0,67, 95% ДИ 0,46–0,97) [38]. В отечественных клинических рекомендациях предлагается применение небольших дозировок глюкокортикостероидов в течение 7–10 дней, однако дан комментарий об отсутствии убедительных данных о повышении выживаемости больных на фоне применения системных ГКС [1].

Большое значение имеет диагностика сепсиса. Во французской когорте из 98 пациентов с ССД/ТЭН с вовлечением более 10% поверхности кожных покровов положительная и отрицательная прогностическая ценность выявленной культуры кожи, содержащей *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*, составила 58 и 89% и 50 и 81% соответственно [39]. Данный анализ предлагает проведение эмпирической антибактериальной терапии сепсиса даже при отрицательном посеве крови. Очень важными критериями является динамическое исследование уровня прокальцитонина крови, регулярные посевы культуры кожи, а также крови, мочы, катетеров, желудочных и мочевыводящих путей.

Нарушения сердечного ритма. При ретроспективном анализе нашей пациентки предположили, что остановка сердечной деятельности произошла из-за электролитных нарушений, в частности снижения концентрации ионов калия в сыворотке крови.

При возникновении признаков инфекционного стоматита, хейлита можно точечно наносить гель с метронидазолом и хлоргексидином при условии отсутствия непереносимости компонентов препарата. При сложных клинических случаях рекомендована консультация стоматолога.

Хронические глазные последствия непредсказуемы. Следует проводить повторные офтальмологические обследования всех пациентов с подозрением на ССД/ТЭН, даже если поражение глаз не видно в начале заболевания, поскольку оно может следовать за поражением кожи. Осмотр следует проводить ежедневно до стабилизации состояния глаз [31, 40]. В ка-



честве топического глюкокортикостероида можно использовать раствор преднизолон ацетата 1% или гель фторметолон 0,1% 2–6 раз в день. Следует воздержаться от применения местных антибиотиков, так как они часто вызывают синдром сухого глаза и препятствуют регенерации, а при подозрении на микробное поражение следует взять мазок на посев для выявления чувствительности к антимикробным препаратам. Эмпирически следует назначать антибиотик широкого спектра, например моксифлоксацин 0,5% 3 раза в день.

Урогенитальные поражения кожи и слизистой встречаются у 70% пациентов с ССД/ТЭН [41]. Они могут проявляться остро в виде эрозий мошонки, полового члена или половых губ, вульвы, что может приводить к дизурии и задержке мочи. Раннее урогенитальное/гинекологическое обследование должно быть частью исходной оценки [42]. В зарубежных источниках рекомендуют применять интравагинальную мазь с сильнодействующими кортикостероидами, а для предотвращения стриктур и спаек можно использовать силиконовые вагинальные расширители, также у пациенток репродуктивного возраста предлагается подавление менструального цикла в острую фазу заболевания [42]. В данном клиническом случае расправление влагиалища проводили во время обработки. Менструации у пациентки появились в позднюю стадию течения заболевания, когда слизистая вульвы и влагиалища полностью эпителизировалась. В данном случае от подавления менструаций воздержались.

Заключение

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) – острая тяжелая слизисто-кожная реакция, для которой характерны распространенный некроз и отторжение эпидермиса. Практически неизбежно развитие местных и общих осложнений заболевания, часто угрожающих жизни пациента. Несмотря на широкую вариативность возможных осложнений заболевания, первостепенной задачей являются восстановление целостности слизисто-кожного покрова, правильный, своевременный и полноценный уход и обработка кожи и слизистых различной локализации принятым в данном стационаре способом. Пациенты с ССД/ТЭН должны получать лечение в специализированных ожоговых, дерматологических, аллергологических центрах и отделениях, в которых имеются палаты интенсивной терапии. Однако не только достаточное инструментальное, медикаментозное снабжение, но и опыт ведения подобных пациентов, междисциплинарный подход обеспечивают более благоприятный прогноз течения заболевания. Адекватная условиям и возможностям консервативная обработка кожи и слизистых оболочек способствует максимальному снижению скорых и отсроченных осложнений, что повышает выживаемость и качество жизни пациентов.

Литература

1. Заславский Д.В., Горланов И.А., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса–Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. 2020. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35423933> (дата обращения 20.10.2022).
2. High W.A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2020. Доступно по: <https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis> (дата обращения 20.10.2022).
3. Palmieri T.L., Greenhalgh D.G., Saffle J.R. et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in US burn centers at the end of the twentieth century. *J. Burn Care. Rehabil.* 2002; 23 (2): 87–96.
4. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P. et al. UK guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174 (6): 1194–1227.
5. Traikia C., Hua C., Le Cleach L. et al. Individual-and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel study, France, 2012–2016. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 900–906.
6. Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5 (1): 1–11.
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): 769–773.
8. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B. et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (5): 811–817.
9. Endorf F.W., Cancio L.C., Gibran N.S. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J. Burn Care Res.* 2008; 29 (5): 706–712.
10. 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.
11. Halevy S., Ghislain P.-D., Mockenhaupt M. et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58 (1): 25–32.
12. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 88 (1): 60–68.



13. Roujeau J.C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J. Dermatol.* 1997; 24 (11): 726–729.
14. Chowdhury A.D., Oda M., Markus A.F. et al. Herbal medicine induced Stevens–Johnson syndrome: a case report. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2004; 14 (3): 204–207.
15. Ball R., Ball L.K., Wise R.P. 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.
16. Oda T., Sawada Y., Okada E. et al. Stevens-Johnson syndrome after influenza vaccine injection. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2017; 4: 274–275.
17. Mittmann N., Knowles S.R., Koo M. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2012; 13 (1): 49–54.
18. 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.
19. Wei C.Y., Chung W.H., Huang H.W. et al. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1562–1569.
20. Lee H.Y., Chung W.H. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (4): 330–336.
21. Chung W.H., Hung S.I., Yang J.Y. et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat. Med.* 2008; 14 (12): 1343–1350.
22. 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): 149–153.
23. Koh H.K., Fook-Chong S., Lee H.Y. Assessment and comparison of performance of ABCD-10 and SCORTEN in prognostication of epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (12): 1294–1299.
24. Bircher A.J. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005; 209 (2): 201–207.
25. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* 1956; 68 (11): 355–361.
26. Letko E., Papaliadis D.N., Papaliadis G.N. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94 (4): 419–436.
27. Morales M.E., Purdue G.F., Verity S.M. et al. Ophthalmic manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and relation to SCORTEN. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (4): 505–510.
28. De Jesus L.E., Dekermacher S., Manhães C.R. et al. Acquired labial sinechiae and hydrocolpos secondary to Stevens-Johnson syndrome. *Urology.* 2012; 80 (4): 919–921.
29. Meneux E., Wolkenstein P., Haddad B. et al. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91 (2): 283–287.
30. Воржева И.И., Хашкина Л.А. Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия. *Сибирский медицинский журнал.* 2014; 129 (6): 130–133.
31. Sotozono C., Ueta M., Nakatani E. et al. Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (2): 228–237.
32. Ingen-Housz-Oro S., Duong T.A., Bensaid B. et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13 (1): 1–11.
33. Boorboor P., Vogt P.M., Bechara F.G. et al. Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane® for skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns.* 2008; 34 (4): 487–492.
34. Spies M., Sanford A.P., Aili Low J.F. et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2001; 108 (5): 1162–1168.
35. Dunn K., Edwards-Jones V. The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns.* 2004; 30: S1–S9.
36. Kelemen J.J. 3rd, Cioffi W.G., McManus W.F. et al. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180 (3): 273–278.
37. Lee H.Y., Walsh S.A., Creamer D. Long-term complications of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (4): 924–935.
38. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M. et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017; 153 (6): 514–522.
39. Lecadet A., Woerther P.-L., Hua C. et al. Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational cohort study of 98 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81 (2): 342–347.
40. Seminario-Vidal L., Kroshinsky D., Malachowski S.J. et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82 (6): 1553–1567.
41. Meneux E., Wolkenstein P., Haddad B. et al. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91 (2): 283–287.
42. Kaser D.J., Reichman D.E., Laufer M.R. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 81.

