ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

А.С. Повзун[1], К.М. Крылов[1], П.К. Крылов[1], И.Б. Фурман[1], И.Э. Белоусова[2], К.Э. Мичунский[1], О.В. Орлова[1]

[1] ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
[2] ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

В статье рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении токсического эпидермального некролиза — потенциально опасной для жизни слизисто-кожной реакции. Приведено описание двух клинических случаев.

- ***Ключевые слова:*** токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса—Джонсона, сидром Лайелла, апоптоз кератиноцитов, гранулизин, медико-экономический стандарт

Для корреспонденции: Орлова Ольга Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела термических поражений ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; e-mail: olgaviktes@yandex.ru

Для цитирования: Повзун А.С., Крылов К.М., Крылов П.К., Фурман И.Б., Белоусова И.Э., Мичунский К.Э., Орлова О.В. Токсический эпидермальный некролиз: проблемы диагностики и терапии. Вестник интенсивной терапии. 2017;2:69–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-69-75

Поступила: 22.12.2016

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND THERAPY

A.S. Povzun[1], K.M. Krylov[1], P.K. Krylov[1], I.B. Furman[1], I.E. Belousova[2], K.E. Michunskii[1], O.V. Orlova[1]

[1] Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia
[2] Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The article discusses modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN) is a potentially life-threatening muco-cutaneous reactions. Given a description of two clinical cases.

- ***Keywords:*** toxic epidermal necrolysis, Stevens—Johnson syndrome, Lyell's syndrome, apoptosis of keratinocytes, granulysin, health and economic standard

For correspondence: Olga V. Orlova — Candidate of Medical Science, senior researcher of the Department of burn injury Saint Petersburg, Russia. I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia; e-mail: olgaviktes@yandex.ru

For citation: Povzun AS, Krylov KM, Krylov PK, Furman IB, Belousova IE, Michunskii KE, Orlova OV. Toxic Epidermal Necrolysis, Problems of Diagnosis and Therapy. Intensive Care Herald. 2017;2:69–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-69-75

Received: 22.12.2016

Введение. Синдром Лайелла и синдром Стивенса—Джонсона (ССД) являются потенциально опасными для жизни слизисто-кожными реакциями, для которых характерны распространенный некроз и отторжение эпидермиса. В 1922 г. американские врачи А.М. Стивенс и Ф.Ч. Джонсон впервые представили описание острого кожно-слизистого синдрома у двух подростков, который характеризовался распространенными кожными высыпаниями, эрозивным стоматитом и конъюнктивитом. В 1956 г. шотландский врач А. Лайелл ввел термин «токсический эпидермальный некролиз», описав пациентов с клинической картиной, имеющей сходство с «ошпариванием кожи» [1]. Согласно современным представлениям, данные состояния представляют собой варианты идентичного процесса [2, 3]. Очагами поражения считаются участки, на которых эпидермис отслоился или склонен к отторжению (положительный симптом Никольского). По площади поражения поверхности тела пациенты условно подразделяются на три группы: ССД — с поражением менее 10 % общей поверхности тела; перекрестный ССД / токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — площадь поражения от 10 до 30 % и ТЭН — площадь поражения более 30 %. Имеются и определенные клинико-морфологические различия этих заболеваний, которые следует учитывать для определения прогноза заболевания. В табл. 1 представлены данные о различиях на начальных этапах развития патологического процесса. Летальность при ССД составляет от 5 до 12 %, при ТЭН — более 30 % [4].

Распространенность. Частота данного заболевания составляет от 1,1 до 6,8 случаев на 1 млн населения в год. В возрасте после 40 лет вероятность ТЭН возрастает, при этом ССД чаще встречается у молодых пациентов, тогда как ТЭН — у пожилых. У женщин заболевание встречается чаще (коэффициент соотношения полов 0,6). ТЭН диагностируется не только у человека, но и у некоторых животных. К группе повышенного риска относятся пациенты с аутоиммунной патологией и злокачественными

Таблица 1

Клинико-морфологические признаки начальных этапов развития токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса—Джонсона [5]

Признак	ТЭН	ССД
Максимальная выраженность клинических проявлений	1–3 дня	7–15 дней
Боль кожи	Сильная	Минимальная
Вовлечение слизистых оболочек	Умеренное	Выраженное
Характер поражения	Диффузная эритема, десквамация	Аннулярные и мишеневидные поражения
Гистологическая картина	Отсутствие дермального воспалительного инфильтрата	Дермальный воспалительный инфильтрат от умеренного до выраженного
Прогноз	Неблагоприятный	Благоприятный

онкологическими заболеваниями, а также инфицированные вирусом иммунодефицита человека [6–8].

Этиология и патогенез. Основным этиологическим фактором развития ТЭН являются лекарственные препараты, на сегодняшний день их установлено более 100. Определены медикаменты высокого риска [9–13]. К таким лекарствам относятся антибактериальные и нестероидные противовоспалительные препараты, противосудорожные средства, некоторые антидепрессанты [14, 15]. В последнее время много внимания уделяется наследственной предрасположенности к данному заболеванию: повышенный риск отмечается у пациентов с HLA-B*1502 (реакция на карбамазепин), HLA-B*5801 (реакция на аллопуринол), HLA-B*44, HLA-A29, HLA-B12 (реакция на нестероидные противовоспалительные средства), HLA-DR7 (сульфаниламиды) лейкоцитарными антигенами. Угроза развития ТЭН существует в течение первых 8 нед. после приема данных препаратов. Роль инфекционного фактора также может иметь значение в развитии ТЭН: описана связь его с *Mycoplasma pneumonia*, вирусными инфекциями и иммунизацией. Сообщалось о случаях развития ТЭН после трансплантации костного мозга, системная красная волчанка ассоциируется с повышением риска развития ТЭН [9, 10]. В 20 % случаев причину ТЭН определить не удается, тогда случай классифицируют как идиопатический [16].

В патогенезе ТЭН ведущая роль принадлежит клеточно-опосредованной цитотоксической реакции в отношении кератиноцитов, которая приводит к массовому апоптозу и, как результат, отделению эпидермиса от дермы [16, 17]. В начале заболевания в очагах присутствуют цитотоксические клетки, в том числе естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и препаратспецифичные (ассоциированные с конкретным медикаментом) $CD8^+$ Т-лимфоциты. В дермальном инфильтрате появляются моноциты/макрофаги и гранулоциты. Вместе с тем существуют мнение, что в очагах не всегда достаточно специфических и неспецифических цитотоксических клеток, чтобы объяснить их присутствием гибель кератиноцитов по всей толщине эпидермиса и слизистых оболочек на большом протяжении [7]. Цитотоксические Т-клетки уничтожают кератиноциты как напрямую, так и опосредованно, путем привлечения других клеток, вырабатывающих медиаторы гибели, основным из которых является гранулизин. Гранулизин выявляется в пузырях в намного более высокой концентрации, чем другие токсические белки — перфорин, гранзим В или Fac-L. Именно гранулизин способен вызывать некроз кератиноцитов *in vitro* и вызывать проявления ТЭН у мышей [18].

Клиническая картина. ТЭН начинается с 2–3-дневного продромального периода, характеризующегося лихорадкой, головной болью, ринитом, миалгией, артралгией, может сопровождаться тошнотой или рвотой, диареей, болью при глотании и жжением в глазах. Острая фаза длится 8–12 дней с сохранением лихорадки и быстро распространяющимся поражением кожи. У трети пациентов процесс начинается с отторжения слизистых оболочек за 1–2 дня до отслойки эпидермиса. В большинстве случаев кожа становится диффузно-красной и болезненной, с рассеянными мишеневидными очагами и пузырями. После некроза эпидермиса и его отслоения остается блестящая красная эрозивная поверхность. Эрозии на слизистых оболочках (чаще всего минимум в двух областях) особенно болезненны. Примерно в 80 % случаев развиваются очаги на конъюктиве вплоть до развития язвенных дефектов эпителия роговицы, переднего увеита [19]. Возможно поражение внутренних органов, у 25 % пациентов встречается патология дыхательной системы, которая ухудшает прогноз [20]. Реже определяется вовлечение в патологический процесс органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Диагностика. В дифференциальной диагностике ТЭН с многоформной экссудативной эритемой, синдромом стафилококковой обваренной кожи и другими буллезными дерматозами важны гистопатологические данные, поэтому необходимо проводить биопсию кожи. При гистологическом исследовании на ранних стадиях ТЭН вовлечение эпидермиса характеризуется наличием апоптотичных кератиноцитов в базальных отделах, в дальнейшем обнаруживается полный некроз эпидермиса с отторжением его от дермы. В дерме преобладают $CD4^+$ лимфоциты (преимущественно периваскулярно), в дермоэпидермальном соединении и в эпидермисе — $CD8^+$ лимфоциты [21].

Результаты теста прямой иммунофлюоресценции отрицательные.

Для оценки тяжести состояния пациента с ТЭН создан прогностический индекс SCORTEN [21], который включает следующие показатели: возраст более 40 лет (1 балл); число сердечных сокращений более 120 уд./мин (1 балл); злокачественная опухоль (1 балл); площадь пораженной поверхности тела более 10 % (1 балл); уровень мочевины в сыворотке более 10 ммоль/л (1 балл); концентрация бикарбоната в сыворотке менее 20 ммоль/л (1 балл); уровень глюкозы в сыворотке более 14 ммоль/л (1 балл). Суммируя баллы, можно предположить вероятность летального исхода: 0–1 балл — 3.2 %; 2 балла — 12,1 %; 3 балла — 35 %; 4 балла — 58,3 %; 5 баллов — 90 %.

Помимо описанной шкалы с целью прогнозирования исхода заболевания в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе применяется индекс, разработанный с использованием в качестве инструмента математического моделирования многофакторного регрессионного анализа [23], модифицированный с учетом особенностей заболевания:

$$Y = 1{,}128 - 0{,}0159 \times B - 0{,}0014 \times S - K,$$

где Y — прогноз для жизни; B — возраст пострадавшего (лет); *S* — площадь поражения кожных покровов; K — коэффициент, учитывающий вовлеченность слизистых оболочек в патологический процесс (при интактных слизистых оболочках K = 0, при наличии характерных изменений K = 0,2).

При значении Y больше 0,5 прогноз благоприятный (прогнозируемый уровень летальности менее 5 %), от –0,5 до 0,5 — сомнительный (около 50 %), менее –0,5 — неблагоприятный (более 95 %).

Лечение. Специфической терапии ТЭН не существует. Лечение посиндромное, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Вопрос о назначении кортикостероидов остается дискутабельным. Единого мнения о целесообразности назначения данной группы препаратов нет. Если принято решение о применении кортикостероидов, они назначаются в ранние сроки парентерально в высоких дозах — 180–200 мг преднизолона в сутки с последующим переходом на пероральный прием. Длительность терапии и схема применения глюкокортикостероидов определяются индивидуально. В рамках интенсивной терапии проводятся инфузионная терапия преимущественно кристаллоидными растворами с электролитами с учетом физиологических потребностей и патологических потерь. Коррекция кислотно-основного состояния осуществляется по данным лабораторного мониторинга. Антибактериальная терапия назначается при присоединении вторичной инфекции с учетом микробного пейзажа ран (экспресс-анализ ПЦР) и данных локального микробиологического мониторинга отделения в отношении чувствительности микроорганизмов. При необходимости назначается нутриционная поддержка полисубстратными сбалансированными питательными смесями в режиме сипинга или через назогастральный зонд.

Целесообразность проведения гистологического исследования кожи и слизистых оболочек, реакций прямой и непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа, иммунного блоттинга для дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами определяет дерматолог. В терапии ТЭН мы рекомендуем применять мембранный плазмоферез как эффективный метод лечения, особенно на раннем этапе. Вызывают большой интерес новые данные о применении фактора ингибитора некроза опухолей (анти-ФНО), возможное применение препаратов, инактивирующих гранулизин. Для предотвращения рецидивов важны меры вторичной профилактики, главным аспектом которой является оценка этиологической роли медикамента. В 70 % случаев тщательный сбор сведений о препаратах, принимавшихся пациентом в течение нескольких недель до начала реакции, помогает определить ее возможную причину [7]. В постреанимационный период возможно составление «карточки аллергии», куда должны входить потенциально опасные медикаменты и химически сходные препараты. Важно отметить, что данные в карточке сведения обязательны к исполнению и родственниками пациентов (первичная профилактика ТЭН).



РИС. 1. Пациент при поступлении в стационар. Эритематозные, отечные пятна. Крупный пузырь в области шеи



РИС. 2. Мишеневидные очаги в области шеи

Клинические наблюдения. В отделении ожоговой реанимации ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» за последние 5 лет были пролечены шесть пациентов с диагнозом ТЭН. Приводим наблюдения двух последних случаев.

Случай 1. 25.02.16 в Санкт-Петербургский НИИ СП им. И.И. Джанелидзе переведен пациент А. 26 лет с жалобами на обильные мокнущие высыпания на коже и слизистых оболочках, болезненность в очагах поражения, слабость, озноб (рис. 1).

На фоне приема различных групп медикаментов 14.02 появились повышение температуры тела до 40 °С, высыпания на теле. В течение последних 3 нед. пациент получал: сульпирид, аминофенилмасляную кислоту (фенибут), карбамазепин, супрастин (хлоропирамин) и феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин).

При осмотре поражение кожи было представлено гиперемией, на фоне которой визуализировались мишеневидные очаги (рис. 2) и многочисленные пузыри в области шеи, кистей. Пузырные симптомы были резко положительны. Слизистая оболочка полости рта, наружного отверстия уретры была значительно гиперемирована, с выраженными эрозиями. Площадь поражения кожных покровов эрозивно-буллезными элементами и участками отслаивающегося эпидермиса составляла более 80 % поверхности тела. Пациент помещен в отделение ожоговой реанимации, во флюидизирующую кровать (Redaktron). В первые 2 сут поражение кожных покровов и слизистых оболочек прогрессировало с преимущественным вовлечением верхней половины тела. По оценкам комбустиологов, площадь поражения достигала 90 % и по глубине поражения приравнивалась к ожогам II–IIIa степени. Кроме того, были выявлены конъюнктивит, эрозивно-геморрагический эзофагит и эритематозная гастропатия.

Индекс SCORTEN составлял 2 балла (летальность 12,1 %). Прогностический индекс Y составлял 0,4026 (прогноз для жизни сомнительный). При выполнении лабораторных тестов в первые 3 сут отмечалась кратковременная лейкопения 2,1 × 10^9/л, гипергликемия до 10,0 ммоль/л. Циркулирующие иммунные комплексы при поступлении были повышены до 39 усл. ед., прокальцитонин — до 3,38 нг/мл, амилаза — до 278 Ед/л, АЛТ, АСТ — до 113 и 86 Ед/л соответственно.

Методы интенсивной терапии включали проведение инфузионной терапии кристаллоидами и плазмозамещающими растворами. Нутриционная поддержка проводилась энтеральными питательными смесями. Назначен преднизолон в суточной дозе 200 мг внутривенно на 5 сут. В первые 3 сут от момента госпитализации было проведено три сеанса мембранного плазмофереза продолжительностью около 3 ч (объем удаленной плазмы составил около 2 л со 100%-м замещением одногруппной свежезамороженной плазмой). Местное лечение включало перевязки с растворами антисептиков и применение современных сетчатых раневых покрытий.

На 10-е сутки состояние пациента расценивалось как тяжелое, стабильное. В связи с присоединением вторичной микстинфекции — *MRSA* и *Acinetobacter baumanii* (появление гнойного отделяемого со слизистых оболочек полости рта, носа, конъюнктивы) — была назначена антибактериальная терапия с учетом результатов определения чувствительности микрофлоры: ванкомицин 1 г № 2 и сульцеф (цефоперазон + сульбактам) 2 г № 3.

На 14-е сутки гиперемия значительно уменьшилась, пузырные симптомы стали отрицательными, началась краевая эпителизация раневых поверхностей. В области красной каймы губ и головки полового члена наблюдались массивные геморрагические корки без гнойного отделяемого. Нарушений со стороны органов зрения не выявлялось. Лабораторные показатели нормализовались полностью.

К 21-м суткам от момента госпитализации общее состояние пациента значительно улучшилось, наблюдалась активная краевая и островковая эпителизация (рис. 3). Пациент был переведен в дерматологический стационар.

По нашему мнению, предположительным этиологическим фактором развития ТЭН у данного пациента явился карбамазепин.

Случай 2. 08.04.16 в Санкт-Петербургский НИИ СП им. И.И. Джанелидзе поступил пациент Ю. 63 лет с жалобами



РИС. 3. 21-е сутки. Эпителизация



РИС. 4. Пациент при поступлении в стационар, гиперемия кожи, положительный симптом Никольского

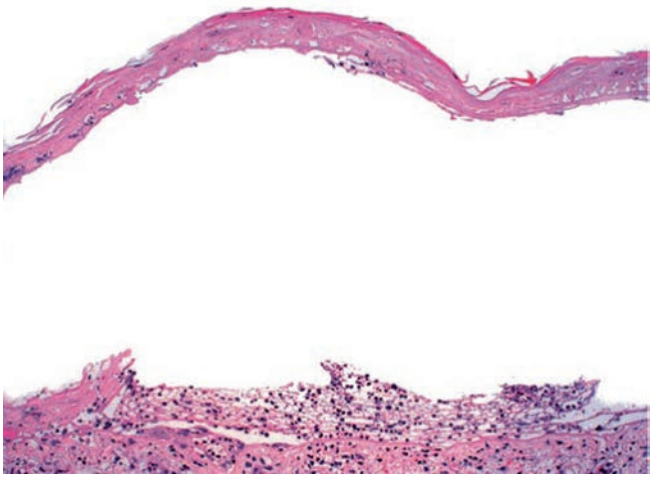


РИС. 5. Субэпидермальная полость, покрытая некротизированным эпидермисом

на общую слабость, недомогание, покраснение и болезненность кожи верхней половины туловища, наличие участков отторжения кожи (рис. 4). Известно, что пациент получал следующие препараты: глибомет (глибенкламид + метформин), эналаприл, кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота+магния гидроксид). За 2 сут до госпитализации по поводу болей в животе принял анальгин (метамизол натрия) и но-шпу (дротаверин), общее состояние ухудшилось, температура тела поднялась до 38,0 °С. Была произведена инъекция анальгина и димедрола (дифенгидрамин) (был поставлен диагноз острого респираторного заболевания). Состояние не улучшилось, появились первые признаки отслоения кожи в области верхних конечностей. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет 2-го типа.

При поступлении на коже туловища, шеи, плеч, бедер имелись очаги диффузной гиперемии, без четких границ. Слизистые оболочки не поражены, буллезные элементы отсутствовали. Симптом Никольского был резко положительный как на гиперемированной, так и на видимо неизмененной коже (за исключением нижних конечностей). Площадь поражения кожи составляла около 80 %, глубина поражения соответствовала ожогу II степени. При выполнении лабораторных тестов отмечался лейкоцитоз до 9,7 × 10^9/л; были повышены АЛТ (88,7 Ед/л), креатинфосфокиназа (238 Ед/л) и С-реактивный белок (5,82 мг/л), другие показатели были в норме. Индекс SCORTEN составлял 2 балла. Прогностический индекс Y составлял –0,0143 (прогноз для жизни сомнительный, вероятность летального исхода около 50 %).

Проводились инфузионная терапия растворами кристаллоидов и плазмозамещающими растворами, нутриционная поддержка полисубстратными сбалансированными питательными смесями, мембранный плазмаферез (три сеанса) продолжительностью около 3 ч (объем удаленной плазмы составил около 2 л со 100%-м замещением одногруппной свежезамороженной плазмой). Кортикостероидная терапия включала назначение преднизолона 200 мг/сут внутривенно в течение первых 5 сут. Местное



РИС. 6. 11-е сутки. Прекращение некролиза, эпителизация

лечение включало перевязки с растворами антисептиков и применение сетчатых раневых покрытий.

Спустя 2 сут появились множественные буллезные элементы с серозным содержимым, эрозии, степень гиперемии усилилась, слизистые оболочки не вовлекались. Проведена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, при котором выявлены субэпидермальная полость, некротизированный эпидермис, неспецифическая воспалительная инфильтрация в дерме (рис. 5). Пациент был помещен во флюидизирующую кровать (Redaktron).

На 11-е сутки состояние пациента стабилизировалось, что проявлялось улучшением общего состояния. Местно наблюдались картина прекращения эпидермолиза и активный процесс краевой эпителизации (рис. 6).

На 25-е сутки кожный покров полностью восстановился, пациент был переведен в дерматологический стационар.

С большой долей вероятности можно предположить, что пусковым фактором для развития заболевания послужил метамизол натрия.

Заключение. Актуальность проблемы лечения пациентов с токсическим эпидермальным некролизом не подлежит сомнению, однако на современном этапе развития медицины остается ряд вопросов, решение которых позволит добиться экстремума результатов в аспектах снижения летальности, сокращения сроков стационарного лечения и периода нетрудоспособности.

Так, в дерматологических стационарах отсутствуют отделения реанимации и интенсивной терапии, минимально достаточно оснащенные для оказания помощи пациентам с данной нозологией (в частности, необходимыми для адекватного позиционирования пациентов суппорт-системами).

Исходя из этого лечение пациентов с токсическим эпидермальным некролизом, по нашему мнению, должно начинаться в максимально ранние сроки в условиях ожогового реанимационного отделения, в тесном сотрудничестве реаниматолога, дерматолога, комбустиолога и других специалистов. Как показывают приведенные клинические случаи, ТЭН может встретиться врачам различных специальностей, а выявленные признаки эпидермального некролиза (болезненность кожи, эритема, эрозии, дряблые пузыри, положительный симптом Никольского) являются показанием для экстренной госпитализации в стационар, имеющий отделение реанимации и интенсивной терапии. При невозможности госпитализации в отделение ожоговой реанимации пациенты помещаются в любое реанимационное отделение.

Кроме того, широкий спектр медикаментов и расходных материалов, требуемых для проведения соответствующей мировым стандартам поликомпонетной терапии, определяет высокую затратоемкость медицинской помощи пациентам с токсическим эпидермальным некролизом. При этом отсутствие специального тарифа, принятого на территории РФ, обусловливало неполное возмещение понесенных медицинским учреждением затрат и, соответственно, сдерживало широкое внедрение высокотехнологических подходов и повышение уровня их доступности для пациентов.

С целью оптимизации планирования затрат и обеспечения стандартизации подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с ТЭН сотрудниками отдела термических поражений НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе совместно с представителями Медицинского информационно-аналитического центра Санкт-Петербурга разработан клинически обоснованный (с учетом данных мировой литературы и собственного 5-летнего опыта) тариф. На заседании № 10 Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге от 02.09.2016 данный тариф разрешен к использованию для пациентов, прошедших лечение в условиях отделения ожоговой реанимации НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В дальнейшем авторами планируется проведение клинико-экономической оценки эффективности разработанного впервые в России тарифа с целью возможного внесения корректирующих поправок с учетом опыта использования его в реальной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Фурман И.Б. — обработка и анализ медицинской документации, литературный обзор, написание текста статьи; Повзун А.С. — осуществление контроля и организации медицинской помощи пациентам; Крылов К.М. — организация и контроль лечения пациентов; Мичунский К.Э. — ведение пациентов, получение и интерпретация клинико-диагностической информации; Белоусова И.Э — выполнение гистологического исследования, иммунологических анализов и интерпретация полученных данных; Крылов П.К. — разработка общей идеи; Орлова О.В. — окончательное редактирование и утверждение финальной версии статьи.

ORCID авторов
Крылов К.М. — 0000-0001-6955-3461
Повзун А.С. — 0000-0002-9971-3507
Белоусова И. Э. — 0000-0002-4374-4435
Фурман И.Б. — 0000-0003-3261-2506
Крылов П.К. — 0000-0003-2872-2008
Орлова О.В. — 0000-0002-7682-9427
Мичунский К.Э. — 0000-0001-7205-8576

Литература/References

1. *Григорьев Д.В*. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса—Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. РМЖ. 2013; 22: 1073–1083. [*Grigor'ev D.V*. Mnogoformnaya ekssudativnaya eritema, sindrom Stivensa—Dzhonsona i sindrom Laiella — sovremennaya traktovka problemy. RMJ. 2013; 22: 1073–1083. (In Russ)]
2. *Katsambas A.D., Lotti T.M*. European Handbook of Dermatological Treatments. Moscow: MEDpress-inform, 2008.
3. *Lissia M*. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns. 2010; 36: 152. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.213.
4. *Endorf F.W., Cancio L.C., Gibran N.S*. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. J. Burn Care Res. 2008; 29: 706.
5. *Johnson R., Jackson R., Bennion S.D*. The effect of toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme major patients sera on human keratinocyte viability in culture. Clin. Res. 1994; 11A.
6. *Самцов А.В., Белоусова И.Э*. Буллезные дерматозы: монография. СПб.: Коста, 2012. [*Samtsov A.V., Belousova I.E*. Bulleznye dermatozy: monographiya. St.-Petersburg: Kosta, 2012. (In Russ)]
7. *Valeyrie-Allanore L*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. Ch. 40. Epidermal Necrolysis (Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). 2012.
8. *Roujeau J.C., Guillaume J.C., Fabre J.P. et al*. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France (1981–1985). Arch. Dermatol. 1990; 126: 37.
9. *Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et al*. Medication use and the risk of Stevens—Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1600–1607.
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 Euro SCAR-study. J. Invest. Dermatol. 2008; 128: 35–44.
11. *Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L. et al*. Correlation between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens Johnson and toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol. 2002; 138: 1019–1024.
12. *Rzany B., Correia O., Kelly J.P. et al*. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case control study. Lancet. 1999; 353: 2190–2194.
13. *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: 25–32.
14. *Fagot J.P., Mockenhaupt M., Bouwes-Bavinck J.N. et al*. Nevirapine and the risk of Stevens—Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS. 2001; 15: 1843–1848.
15. *Mockenhaupt M., Messenheimer J., Tennis P., Schlingmann J.* Risk of Stevens—Johnson and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005; 64: 1134–1138.
16. *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.
17. *Paul C., Wolkenstein P., Adle H. et al*. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. Br. J. Dermatol. 1996; 134: 710–714.
18. *Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H*. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens—Johnson syndrome. Ann. Intern. Med. 2009; 151: 514–515.
19. *Shay E., Kheirkhah A., Liang L. et al*. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Surv. Ophthalmol. 2009; 54: 686–696.
20. *Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. et al*. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: Prospective clinical study. Intensive Care Med. 1997; 23: 1237–1244.
21. *Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al*. SCORTEN: A severity-of illness score for toxic epidermal necrolysis. J. Invest. Dermatol. 2000; 115: 149–153.
22. *Correia O., Delgado L., Ramos J.P., Resende C., Torrinha J.A*. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis: Further evidence of $CD8^+$ lymphocyte involvement. Arch. Dermatol. 1993; 129: 466–468.
23. *Шлык И.В., Крылов К.М*. Лечение поражений дыхательных путей у пострадавших с комбинированной термической травмой: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2003. [*Shlyk I.V., Krylov K.M*. Lechenie porazhenii dyhatel'nyh putei u postradavshih s kombinirovannoi termicheskoi travmoi. Tutorial. St.-Petersburg: Isd-vo NII SP, 2003. (In Russ)]
24. *Kardaun S.H., Jonkman M.F*. Dexamethasone pulse therapy for Stevens—Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm.Venereol. 2007; 87: 144. doi: 10.2340/00015555-0214.
25. *Bamichas G., Natse T., Christidou F. et al*. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. Ther. Apher. 2002; 6: 225–228.
26. *Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C. et al*. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet. 1998; 352: 1586–1589.