

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ СТВЕНСА-ДЖОНСОНА ТА ТОКСИЧНИМ ЕПІДЕРМАЛЬНИМ НЕКРОЛІЗОМ

Т. Р. Уманець^{1,A,D,F}, А. А. Буратинська^{1,B,C}, В. Є. Хоменко^{2,B,C}, С. В. Зайков^{*3,4,B,E}

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

⁴ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. У статті представлено сучасну інформацію про синдром Стивенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або синдром Лайєла, що є тяжкими шкірними не-IgE-опосередкованими реакціями гіперчутливості та характеризується інтенсивним некрозом і відшаруванням епідермісу з утворенням значних розмірів пухирів та ерозій на шкірі й слизових оболонках. Причиною виникнення ССД і ТЕН можуть бути такі медикаментозні препарати, як протисудомні та протиепілептичні засоби (фенітоїн, карбамазепін, фенobarбітал, вальпроєва кислота та її похідні, ламотриджин); антибіотики (ампіцилін або амоксицилін, фторхінолони, цефалоспорины, пеніцилін); протимікробні (триметоприм, сульфанілами́ди, сульфаметоксазол); нестероїдні протизапальні препарати (піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, парацетамол, ацетамінофен); інші препарати (алопуринол, хлормезанон), тощо. У патогенезі даних станів провідну роль відіграє імунотоксична реакція гіперчутливості III типу або імунна реакція гіперчутливості сповільненого типу IVc, які призводять до цитотоксичного апоптозу кератиноцитів, опосередкованого CD8+ Т-клітинами. Діагноз ССД та ТЕН базується на даних анамнезу та сукупності клінічних ознак. Для діагностики потрібна наявність щонайменше 3-х з наступних критеріїв: 1) наявність пурпурних макул або атипичних мішенів, які поширені не переважно на кінцівках; наявність везикул, бул; 2) відшарування епідермісу (поява «мокрого» одягу); 3) позитивний симптом Нікольського; 4) мультифокальні ерозії слизової оболонки (енантема, були, ерозії в ротовій порожнині, носоглотці, ротоглотці, носі, очах або генітальній/анальній ділянці). Лабораторні тести можуть бути корисними для оцінки мультисистемного ураження та тяжкості стану пацієнта. Основною задачею лікування є заходи, які націлені на зменшення розвитку та прогресуванню ускладнень. Необхідно негайно виключити підозрюваний препарат, який ідентифікується за допомогою ALDEN алгоритму. Перш за все лікування має бути спрямоване на моніторинг життєво важливих показників, підтримання терморегуляції і контролю болю (знеболювання), споживання достатньої кількості рідини, запобігання втраті рідини і дисбалансу електролітів, профілактику вторинної інфекції, розвитку віддалених ускладнень та утворення рубців.

Таким чином, синдром ССД та ТЕН (синдром Лайєла) відноситься до тяжких реакцій, що виникають внаслідок гіперчутливої реакції сповільненого типу до медикаментозних препаратів, які характеризуються мультисистемним характером ураження. Діагностика та лікування цих станів є складними та потребують міждисциплінарного підходу. Підвищення доступності проведення фармакогенетичного скринінгу (HLA) відкриває можливості профілактики ССД / ТЕН у схильних до їх розвитку осіб. Також потребують подальшого вивчення перспективи застосування при ССД / ТЕН імуномодуючих засобів для підвищення ефективності лікування, профілактики розвитку ускладнень та зниження смертності.

Ключові слова: синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Вступ. Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або синдром Лайєла є тяжкими шкірними не-IgE-опосередкованими реакціями гіперчутливості, які характеризуються інтенсивним некрозом і відшаруванням епідермісу з утворенням значних розмірів пухирів та ерозій на шкірі й слизових оболонках [1]. ССД і ТЕН розцінюються як

варіанти одного патологічного процесу. В залежності від площі відшарування епідермісу виділяють три фенотипи: 1) ССД — відшарування епідермісу складає до 10 % поверхні тіла; 2) проміжна форма ССД/ТЕН — відшарування епідермісу займає від 10 до 30 % поверхні тіла; 3) ТЕН — відшарування епідермісу охоплює більше 30 % поверхні тіла [2].

Епідеміологія ССД і ТЕН. Рівень захворюваності серед дитячого населення на ССД і ТЕН складає 5,3 і 0,4 випадків на 1 мільйон дітей [1, 3, 4]. Щорічно частота розвитку ССД та ТЕН коливається приблизно від 1 до 7 випадків на млн осіб на рік. Різні країни світу повідомляють про різну частоту розвитку цих станів. Так, у Великобританії з 1995 по 2013 роки частота ССД та ТЕН складає 5,76 випадків на мільйонів осіб на рік. З 2009 по 2013 роки рівень захворюваності на ССД в Кореї склав 3,96–5,03 і на ТЕН — 0,94–1,45 на мільйон осіб на рік, а у США з 2009 по 2012 рік ССД зареєстрований з частотою 9,2, проміжна форма ССД/ТЕН — 1,6 і ТЕН — 1,9 випадків на мільйон дорослих на рік [1, 3, 4]. Але при цьому всупереч відносно низькому рівню захворюваності на ССД і ТЕН, рівень смертності від них високий та складає для ССД — 4,8–9 %, проміжної форми ССД/ТЕН — 19,4–29 %, а для ТЕН — 14,8–48 % спостережень [1, 3, 4].

Кількість випадків розвитку ТЕН реєструється в три рази рідше за ССД. Жінки страждають на дані захворювання частіше в порівнянні з чоловіками (1,5:1) [1, 3]. Тяжкість перебігу захворювання зростає у імуноскомпроментованих пацієнтів, які в анамнезі мають трансплантацію кісткового мозку, злоякісні новоутворення, ВІЛ-інфекцію, хронічні ревматологічні захворювання. Так, щорічна частота ТЕН серед ВІЛ-інфікованих в 1000 разів вище, ніж у загальній популяції, і дорівнює 1 випадку на 1000 осіб з ВІЛ на рік. Похилий вік і супутні захворювання асоціюються з підвищеним рівнем смертності [1, 3].

Етіологія ССД і ТЕН. Причиною виникнення ССД і ТЕН можуть бути наступні медикаментозні препарати: протисудомні та протиепілептичні засоби (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, вальпроєва кислота та її похідні, ламотриджин); антибіотики (ампіцилін або амоксицилін, фторхінолони, цефа-

лоспорини, пеніцилін); протимікробні (триметоприм, сульфаніаміди, сульфаметоксазол); нестероїдні протизапальні препарати (піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, парацетамол, ацетамінофен); інші препарати (алопуринол, хлормезанон), тощо [3, 5, 13]. Більш детально перелік лікарських засобів, з якими асоційований розвиток ССД та ТЕН, наведений в таблиці 1.

Також сприяти розвитку ССД і ТЕН можуть інфекційні агенти (віруси простого герпесу, Епштейна-Барра, віруси гепатиту А та В, грипу, паротиту, мікобактерії туберкульозу, *Mycoplasma pneumoniae* (до 50 % зареєстрованих інфекцій), *Chlamydia pneumoniae*); автоімунні захворювання, злоякісні новоутворення. Від 25 до 50 % випадків ССД-ТЕН відносять до ідіопатичних [3, 5].

Фармакогенетичні асоціації ССД і ТЕН. Результати сучасних досліджень показують тісний генетичний зв'язок між алелями HLA (хромосома 6) та чутливістю до медикаментозної алергії, і такі генетичні асоціації можуть бути специфічними для певного лікарського засобу. Так, наприклад, наявність алелі HLA-B*15:02 є фактором ризику розвитку ССД та ТЕН у азійців, у афроамериканців при застосуванні таких протиепілептичних засобів як ламотриджин, карбамазепін. При вивченні HLA-A*31:01 був виявлений зв'язок з карбамазепін-індукованим ССД і ТЕН в багатоетнічних популяціях (японці, корейці, європейці). Наявність алелі HLA-B*55:01 є фармакогенетичним фактором ризику розвитку пеніцилін-індукованого ССД і ТЕН. Відомо, що генотипування HLA-B*58:01 є важливим методом для запобігання індукованого алопуринолом ССД і ТЕН у багатьох етнічних груп, у тому числі тайців, японців, корейців, європейців. В деяких країнах до клінічних рекомендацій доданий скринінг HLA-B*57:01 для зменшення ризику виникнення

Таблиця 1. Лікарські засоби, асоційовані з розвитком ССД і ТЕН

Строго асоційовані	Асоційовані	Підозрювані/низький ризик
Алопуринол	Диклофенак	Пантопразол
Ламотриджин	Доксициклін	Глюкокортикоїди
Сульфаметоксазол	Амоксицилін/ампіцилін	Омепразол
Карбамазепін	Ципрофлоксацин	Тетразепам
Фенітоїн	Левефлоксацин	Дипірон
Невірапін	Аміфостін	Тербінафін
Сульфасалазин	Окскарбазепін	Леветирацетам
Оксикам	Рифампіцин	
Фенобарбітал		
Еторикоксиб		

реакції гіперчутливості на противірусний препарат абакавір [2, 6, 7].

Дослідники повідомляють про значення такого генетичного фактору як цитохром Р (СYP), оскільки він приймає участь у метаболізмі медикаментозних препаратів [2]. Носії алелів СYP2C9*2 або СYP2C9*3 з уповільненим виведенням фенітоїну, можуть піддаватися ризику підвищення концентрації даного препарату у плазмі крові, що може призвести до посилення ризику розвитку та більш тяжкого перебігу гострих токсико-алергічних реакцій [2].

Патогенез ССД і ТЕН. Патогенез даних станів на сьогодні залишається вивченим недостатньо. Припускають, що в ньому провідну роль відіграє імунотоксична реакція гіперчутливості III типу або імунна реакція гіперчутливості сповільненого типу IVc, яка призводить до цитотоксичного апоптозу кератиноцитів, опосередкованого CD8+ Т-клітинами [8]. Цитотоксичні реакції імунотоксичні і спрямовані на руйнування кератиноцитів, що експресують чужорідний антиген [8]. Цитотоксичні CD8+ Т-клітини інфільтрують рідину пухирів та епідерміс, а CD4+ Т-клітини — переважно дерму [7]. В епідермісі спостерігається підвищення експресія фактору некрозу пухлин (TNF- α), який стимулює апоптоз кератиноцитів через стимуляцію цитотоксичних Т-лімфоцитів [7]. Апоптоз індукється цитотоксичними CD8+ Т-клітинами через ліганд Fas-Fas (FasL) або за допомогою перфорин/гранзим. Апоптоз кератиноцитів призводить до відшарування епідермісу від дерми, що й обумовлює клінічні прояви і тяжкість патологічного процесу. Моноцити відіграють важливу роль у пошкодженні епідермісу, шляхом посилення цитотоксичності CD8+ Т-клітини. Розчинні рецептори IL-2 є маркером для активованих Т-клітин, що вказує на активовані цитотоксичні CD8+Т-клітини в патогенезі [7].

Патогістологія ССД і ТЕН. Морфологічно в ділянці субепідермального пухиря спостерігаються некробіотичні зміни в епідермісі за типом некролізу. Порушуються міжклітинні контакти, відсутня структура епідермальних шарів. Відзначається гідропічна дистрофія окремих клітин епідермісу, ядра яких в більшості знаходяться в стані пікнозу. Між деструктивно зміненими клітинами багато нейтрофільних гранулоцитів. В порожнині пухиря містяться балонуючі клітини, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити. В дермі спостерігається розрихлення колагенових, еластичних волокон внаслідок набряку. Також в дермі виявляються незначні периваскулярні інфіль-

трати з лімфоцитів, і в деяких випадках невелика кількість еозинофілів. В судинах визначається набряк ендотелію, навколо судин — лімфоцитарні інфільтрати [1, 5].

Клінічна картина ССД і ТЕН. Маніфестація симптомів ССН і ТЕН починається між 5-м та 28-м днями після впливу причинного медикаментозного препарату. Появі яскравої клінічної картини передують продромальний період, який триває 1–3 дні, і характеризується підвищенням температури тіла, нездужанням, болем у горлі, непродуктивним кашлем, печінням в очах. Згадані симптоми часто сприймають помилово за інфекцію верхніх дихальних шляхів [1, 9]. Необхідно пам'ятати, що шкірний біль є ранньою характерною ознакою ССД і ТЕН, і наявність цього симптому має насторожити лікаря ще до дебюту епідермального некролізу [5]. На початку розвитку ССД і ТЕН часто зустрічається еритема долонь і підшов [9]. Потім розвивається гостра фаза, в період якої з'являються погано окреслені еритематозні плями, що зливаються, прогресують, перетворюючись на зони злиття еритеми з темними центрами, утворюючи м'які везикули та були, які згодом відшаровуються [1, 9]. Трансформація еритематозних плям (макул) відбувається впродовж 12 годин. Макули переважно розміщуються на шкірі голови та тулуба, перетворюються на пухирі, які злушчуються, залишаючи без епідермісу великі ділянки шкіри і слизових оболонок. Патогномонічною ознакою є некроз епідермісу з подальшим його відшаруванням від дерми. Також визначаються позитивні симптоми Нікольського (відшарування епідермісу при легкому натисканні на шкіру) і Асбо-Ганзена (при натисканні на міхур збільшується його розмір внаслідок відшарування епідермісу по периферії) [1, 11]. Елементи висипання обумовлюють розвиток зневоднення, оскільки рідина втрачається з уражених ділянок шкіри [5].

Характерною особливістю ССД і ТЕН є пошкодження слизових оболонок порожнини рота (афтозний, виразково-некротичний стоматит), кон'юнктиви (від гіперемії кон'юнктиви до повного епідермального злушення поверхні ока; геморагічний, виразково-некротичний кон'юнктивіт), статевих органів (вульвіт, баланопостит) [1, 10]. Висип на слизовій оболонці ротової порожнини може ускладнювати споживання рідини, що в свою чергу посилює зневоднення [5]. Тяжкий перебіг захворювання обумовлює глибокі виразково-некротичні зміни і відшарування слизових оболонок внутрішніх органів, а також

ураження органу зору; легень (пневмонія, набряк легень); нирок (гломерулонефрит, тубулярний некроз, гостра ниркова недостатність); печінки (гепатит). Навіть за відсутності важкого ступеня ураження очей при ССД і ТЕН у дітей з часом може розвинути прогресуюче запалення кон'юнктиви, пошкодження рогівки. Через уповільнену кератинізацію може погіршитися гострота зору та сформуватись сліпота. У пацієнтів можуть розвиватися ускладнення не тільки офтальмологічні, сечостатевої, стоматологічні, шлунково-кишкові, респіраторні (облітеруючий бронхіоліт), а і психологічні (посттравматичний стресовий розлад і страх перед прийомом ліків). Небезпечним ускладненням ССД та ТЕН є сепсис, який швидко прогресує, може спричинити шок, органну недостатність та смерть [5].

Після перенесеного ССД або ТЕН шкіра може мати постзапальну гіпер- або гіпопигментацію, шрами, алопецію та проблеми з ростом нігтів на руках і на ногах [5]. До групи високого ризику смертності належать діти із втратою епідермісу більше за 70 % площини тіла. Пацієнти помирають не від ТЕН, а від ускладнень, що виникають через цей стан [5].

Діагностика ССД і ТЕН. Діагноз захворювання базується на даних анамнезу та сукупності клінічних ознак. Для діагностики потрібна наявність щонайменше 3-х з наступних критеріїв [13, 14]:

- наявність пурпурних макул або атипових мішенів, які поширені не переважно на кінцівках; наявність везикул, бул;
- відшарування епідермісу (поява «мокрого» одягу);
- позитивний симптом Нікольського;
- мультифокальні ерозії слизової оболонки (енантема, були, ерозії в ротовій порожнині, носоглотці, ротоглотці, носі, очах або генітальній/анальній ділянці).

Лабораторні тести корисні для оцінки мультисистемного ураження та тяжкості стану пацієнта [13]:

Початкові дослідження:

- загальний аналіз крові, ШОЕ, С-реактивний білок (СРБ);
- показники функції нирок;
- рівень електролітів;
- рівень трансамінази та коагуляційні тести;
- рівень глюкози в крові;
- показники газів артеріальної крові та рН крові;
- дані рентгенографії органів грудної клітки;
- дослідження даних біопсії шкіри, що прилягає до

пухиря, для рутинної гістопатології та прямої імуофлуоресценції (для виключення імунобульозного та інших захворювань).

Згідно рекомендацій Британської асоціації дерматологів та Латино-Американських настанов виконання біопсії є важливим елементом для встановлення діагнозу і в проведенні диференціальної діагностики для виключення бульозних розладів, які є також небезпечними для життя, але потребують іншої стратегії лікування порівняно з ССД і ТЕН [5, 13].

Додаткові лабораторні дослідження. Розгляньте можливість скринінгу на інфекції, залежно від особливостей кожного випадку:

- IgG та IgM до антигенів *Mycoplasma pneumoniae* на початку та через 3 тижні після появи симптомів;
- ПЛР на наявність *Mycoplasma pneumoniae* в матеріалі з ділянки ураження глотки (за доступністю тесту);
- серологічні тести та ПЛР на інші споріднені атипові патогени, такі як *Chlamydia spp.*, HSV, EBV, CMV, HHV6, парвовірус В19, вітряна віспа, респіраторні віруси, аденовірус та ентеровірус.

Додаткові тести включають також тести на ВІЛ, ANA (на наявність вовчака), ENA, розчинні ядерні антигени (SSA, SSB).

Тест трансформації лімфоцитів для усіх введених медикаментозних препаратів рекомендовано проводити від 4-х до 8-ми тижнів після реакції. На жаль, результати його можуть бути суперечливими, оскільки чутливість (86 %) і специфічність (74 %) недостатньо висока. Існують повідомлення про хибнопозитивні та хибнонегативні результати.

Надзвичайно важливо розглянути хронологічну шкалу від впливу препарату, що передував появі симптомів, до маніфестації симптомів. Необхідно також враховувати період напіввиведення відповідних препаратів. У випадках, коли є сумніви щодо причинного препарату, рекомендується використовувати систему ALDEN (Алгоритм причинно-наслідкової зв'язку між препаратами при ТЕН) для полегшення ідентифікації винного лікарського засобу, яка представлена в таблиці 2. Ця система враховує 6 критеріїв для встановлення балу та визначення ймовірності причинно-наслідкового зв'язку для кожного препарату: латентний час, наявність препарату в організмі в день початку реакції (індексний день), до/повторний вплив, тип препарату (відомість) та альтернативна причина. Остаточна оцінка може коливатися від -12 до 10, де <0 — дуже малоймовірно, 0-1 — малоймовірно, 2-3 — можливо, 4-5 — ймовірно, а >6 — дуже ймовірно.

Таблиця 2. ALDEN алгоритм причинно-наслідкового зв'язку між препаратами та ТЕН

Критерій	Значення	Правило застосування
Затримка від першого прийому лікарського компонента до початку реакції (індексний день)		
Припустимо	+3	від 5 до 28 днів
Сумісність	+2	від 29 до 56 днів
Ймовірно	+1	від 1 до 4 днів
Малоймовірно	-1	>56 днів
Виключено	-3	Прийом препарату розпочато в день індексу або пізніше
Якщо попередня реакція на той самий препарат змінюється лише на: Що викликає думки: +3: від 1 до 4 днів; Ймовірно: +1: від 5 до 56 днів		
Ліки, присутні в організмі в індексний день		
Остаточний	0	Прийом препарату продовжували до індексного дня або припинили у момент часу, що менше ніж у п'ять разів перевищує період напіввиведення до індексного дня
Сумнівний	-1	Прийом препарату припинено у момент часу, що перевищує період напіввиведення більш ніж у п'ять разів до індексного дня, але є порушення функції печінки або нирок або підозрювана лікарська взаємодія
Виключено	-3	Прийом препарату припинено у момент часу, що перевищує період напіввиведення більш ніж у п'ять разів до індексного дня, без порушень функції печінки або нирок або підозрюваної лікарської взаємодії
Попередня/повторна експозиція		
Позитивний, специфічний для хвороби та препарату	+4	ССД/ТЕН після вживання того ж препарату
Позитивний, специфічний для хвороби та препарату	+2	ССД/ТЕН після вживання подібного препарату або іншої реакції на той самий препарат
Позитивний, неспецифічний	+1	Інша реакція після вживання подібного препарату
Не зроблено/невідомо	0	Невідомо про попередній контакт із цим препаратом
Негативний	-2	Вплив цього препарату без будь-якої реакції (до або після реакції)
Виведення		
Нейтральний	0	Припинення прийому препарату (або невідомо)
Негативний	-2	Препарат продовжували приймати без шкоди
Тип препарату (відомість)		
Тісно пов'язаний	+3	Препарат зі списку «високого ризику» згідно з попередніми дослідженнями типу «випадок-контроль»
Пов'язаний	+2	Препарат з визначеним, але нижчим ризиком згідно з попередніми дослідженнями типу «випадок-контроль»
Підозрюваний	+1	Кілька попередніх звітів, неоднозначні епідеміологічні результати (препарат «під наглядом»)
Невідомо	0	Усі інші препарати, включаючи нещодавно випущені
Не підозрюється	-1	Немає доказів зв'язку з раніше вивченої епідеміології з достатньою кількістю контрольної групи, що отримувала вплив
Проміжний бал = сума всіх вищезазначених критеріїв		
Інша причина		
Можливо	-1	Класифікуйте всі препарати від найвищого до найнижчого проміжного балу.
		Якщо хоча б один має проміжний бал >3, відніміть 1 бал від балу кожного з інших препаратів, які приймає пацієнт (більш імовірна інша причина)
Кінцевий бал — від 1 до 10		
<0, дуже малоймовірно; 0-1, малоймовірно; 2-3, можливо; 4-5, ймовірно; ≥6, дуже ймовірно		

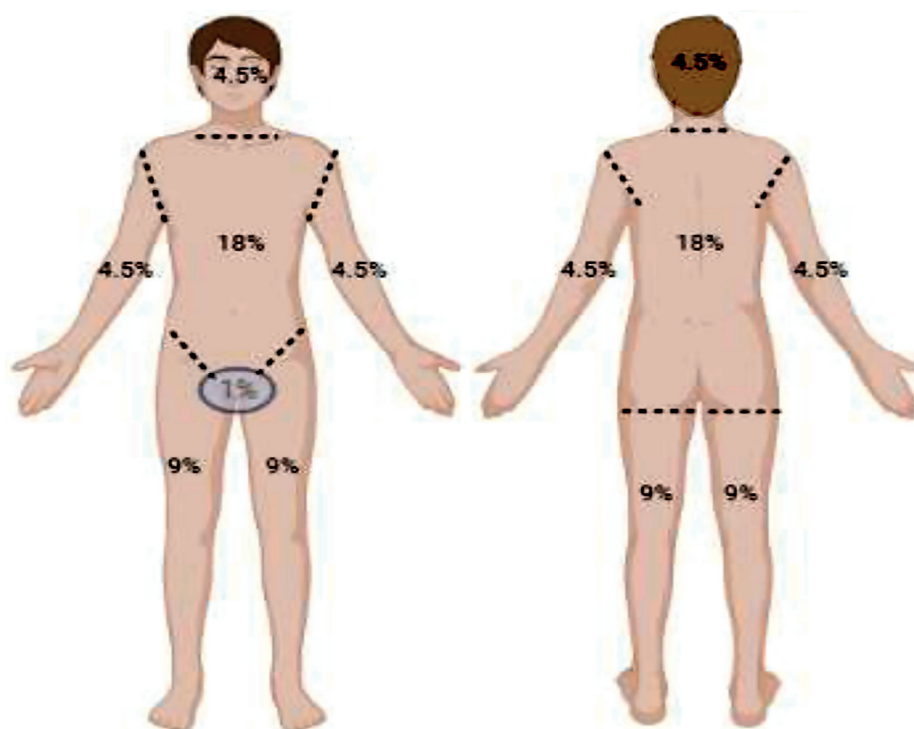


Рис. 1 Правило дев'яти (за Wallace) для розрахунку ураженої площі поверхні тіла при ССД/ТЕН.

Однак, незважаючи на використання даної та інших можливих систем у 15 % випадків причинний препарат залишається неідентифікованим. Тому пацієнтам, які пережили ССД і ТЕН, рекомендовано уникати в подальшому прийому усіх медикаментозних препаратів, які використовувалися безпосередньо перед виникненням ССД і ТЕН, що може бути перешкодою для проведення ефективного лікування захворювань, які виникнуть в майбутньому.

Класифікація та оцінка тяжкості залежить від площі ураженої ділянки поверхні тіла. ССД присутній, коли уражено <10 % загальної площі поверхні тіла; ТЕН — ≥ 30 %, а синдром перекриття ССД / ТЕН — від 10 % до <30 %. Розрахунок ураженої площі поверхні тіла можна виконати відповідно до правила дев'яти (правило Wallace, рис. 1) або модифікованого методу Lund-Browder для розрахунку загальної площі поверхні тіла, причому останній є більш точним для дітей та дорослих. Відповідні дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Розрахунок площі ураженої поверхні тіла при ССД / ТЕН, заснований на модифікованому методі Lund-Browder

Оцінка відсотка опіків від загальної площі поверхні тіла у дітей та дорослих за модифікованим критерієм Лунда-Браудера					
Зона	<1 року	1-4 роки	5-9 років	10-14 років	Дорослі
Голова	9,5	8,5	6,5	5,5	4,5
Шия	1	1	1	1	1
Тулуб	13	13	13	13	13
Рука	2	2	2	2	2
Передпліччя	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Кисть	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Стегно	2,75	3,25	4	4,25	4,5
Нога	2,5	2,5	2,5	3	3,25
Стопа	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Сідниці	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Статеві органи	1	1	1	1	1
Значення у списку призначені для розрахунку площі поверхні з урахуванням кожної окремої кінцівки. Значення площі передньої та задньої поверхні еквівалентні оцінці загальної площі поверхні тіла (ЗППТ).					

Долонний метод можна використовувати, коли ураження не є значним. Він розраховується, припускаючи, що долоня пацієнта від краю зап'ястя до кінчиків пальців дорівнює 1 % від загальної площі поверхні тіла. Якщо розглядати долоню без пальців, це дорівнює 0,5 % від загальної площі поверхні тіла. Цей метод можна використовувати у пацієнтів будь-якого віку.

Слід відзначити, що під час гострої фази ТЕН і ССД смертність коливається від 10 % до 40 %, як раз в залежності від ступеня ураження поверхні тіла. Основною причиною смерті є сепсис та постінфекційна поліорганна недостатність або ураження легень. У 2000 році групою дослідників з Франції була розроблена шкала прогнозування смертності SCORTEN [15]. Дослідники визначили сім параметрів, що вважаються факторами ризику, присвоївши один бал кожному та підсумувавши лише ті, що присутні у пацієнта. Відповідні дані наведені в таблиці 4. Цей бал розраховується під час госпіталізації та рекомендується повторно оцінювати його на 1-й та 3-й дні госпіталізації, прогнозуючи ризик смертності: 0-1 бали — 3 %, 2 бали — 12 %, 3 бали — 35 %, 4 бали — 58 %, 5 балів — 90 %. Шкала SCORTEN

Таблиця 4. Оцінка ризику смертності у пацієнтів з ССД/ТЕН за шкалою SCORTEN

Критерії	Показники	Бали
Вік	≥40 років	1
Рак	так	1
Відсоток загальної площі ураження	≥10 %	1
Тахікардія	> 120 уд/хв	1
Рівень азоту сечовини в крові	>28 mg/dL (10 mmol/L)	1
Глікемія	>252 mg/dL (14 mmol/L)	1
Рівень бікарбонату в сироватці крові	20mEq/l (20 mmol/l)	1
Всього		7

може переоцінювати очікувану смертність, однак упереджено позитивно впливає на своєчасне лікування.

Диференційну діагностику ТЕН та ССД необхідно проводити з такими захворюваннями як багатоформна ексудативна еритема, бульозний пемфігоїд, вульгарна пухирчатка, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, підгострий шкірний червоний вовчак, ексfolіативний дерматит (хвороба Ріттера), або бульоз-

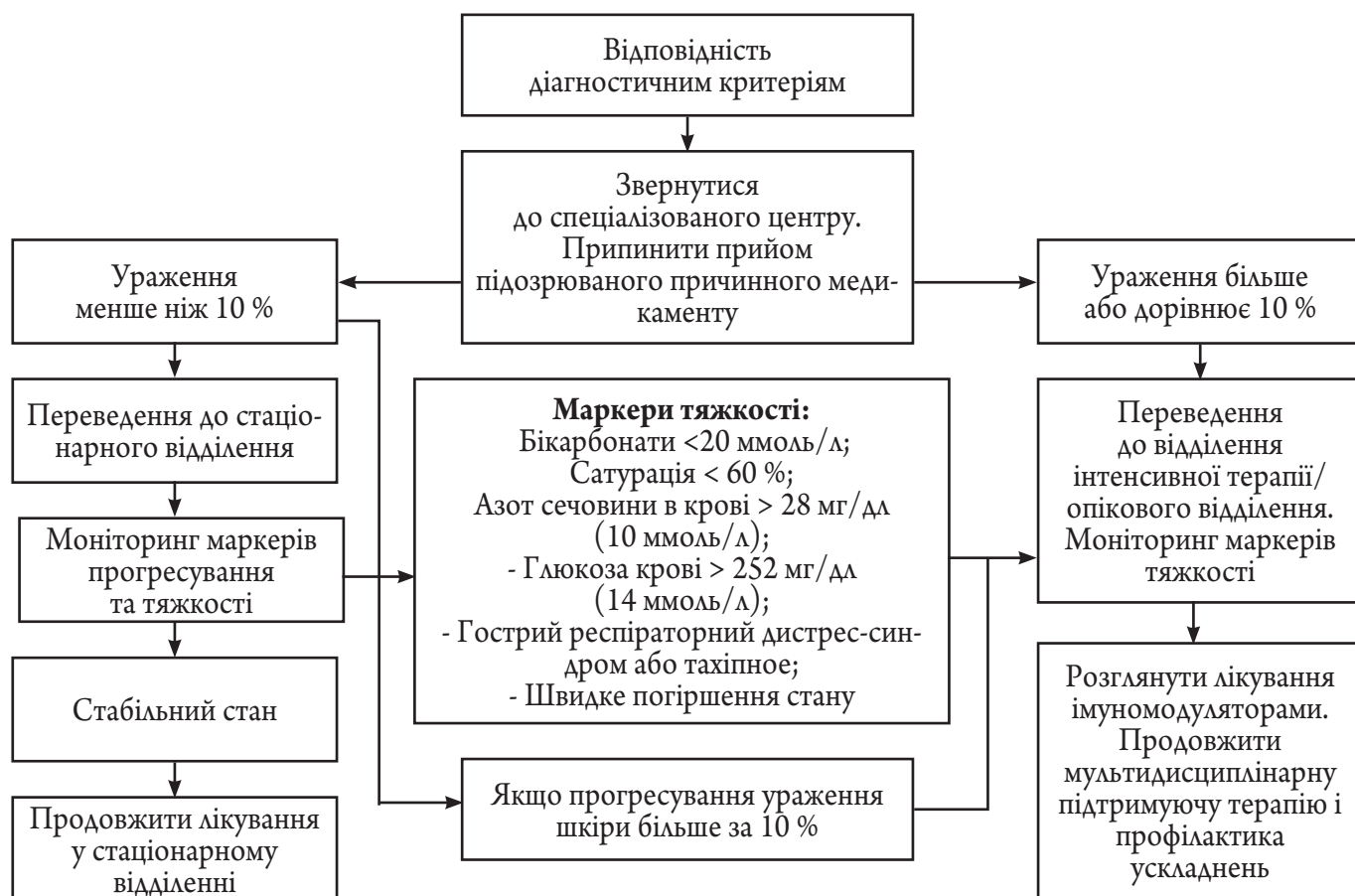


Рисунок 2. Алгоритм ведення пацієнтів з ССД/ТЕН [13].

на форма гострої стафілодермії, або «синдром ошпареної шкіри», хвороба Кавасакі, лінійний IgA-бульозний дерматоз, паранеопластичний пемфігус [5].

Лікування ССД і ТЕН. Основною задачею лікування є заходи, які націлені на зменшення розвитку та прогресування ускладнень. Необхідно негайно виключити підозрюваний препарат, який ідентифікується за допомогою ALDEN алгоритму, якій був представлений в таблиці 2. Перш за все лікування має бути спрямоване на моніторинг життєво важливих показників, підтримання терморегуляції і контролю болю (знеболювання), споживання достатньої кількості рідини, запобігання втрати рідини і дисбалансу електролітів, профілактику вторинної інфекції, розвитку віддалених ускладнень та утворення рубців. На відновлення цих показників може знадобитися кілька тижнів або місяців.

Лікування проводиться у відділенні інтенсивної терапії та/або в опіковому відділенні і спрямоване на догляд за шкірою, за слизовими оболонками (очей, уrogenітальних органів, ротової порожнини). Пацієнт потребує мультидисциплінарного підходу (офтальмолог, гінеколог/уролог, стоматолог) [5, 8, 12]. На рисунку 2 показано запропонований алгоритм ведення пацієнтів з ССД/ТЕН, що побудований на базі найкращих доступних доказів [13].

При цьому найбільш доведеними та рекомендованими заходами є 1) профілактика інфекційних ускладнень; 2) підтримка водно-електролітного балансу; 3) забезпечення прохідності дихальних шляхів; 4) температурний контроль та профілактика гіпотермії; 5) нутритивна підтримка; 6) лікування захворювань очей; 7) догляд за шкірою; 8) догляд за слизовою оболонкою рота; 9) догляд за слизовою оболонкою статевих органів; 10) лікування болю; 11) тромбoproфілактика; 12) профілактика емоційного стресу; 13) специфічне імунomodуюче лікування.

Профілактика інфекційних ускладнень. Дотримання гігієни рук та 5-ти моментів гігієни рук, запропонованих ВООЗ (перед дотиком до пацієнта, перед проведенням процедур, після ризику контакту з рідинами організму, після дотику до пацієнта, після дотику до навколишнього середовища пацієнта) має вирішальне значення для профілактики інфекцій. Рекомендовано використання одноразових нестерильних рукавичок, масок

для обличчя та антисептиків (рекомендація класу D). Профілактичне лікування антибіотиками не рекомендується, а антимікробні препарати слід застосовувати лише за наявності ознак інфекції (рекомендація класу D). Через високий ризик інфекції, якщо симптоми свідчать про це, може знадобитися бактеріологічне дослідження з посівом шкіри, доки не буде досягнуто епітелізації. Рутинне застосування місцевих антибіотиків не рекомендується, якщо це не необхідно на основі мікробіологічних посівів уражених ділянок (рекомендація класу D). Додатково, необхідно монітувати дані аналізу сечі, зокрема рівень нітритів, лейкоцитарної естерази, посів сечі та посів крові, особливо якщо є ознаки сепсису (рекомендація класу D). Рутинне використання сульфадіазину срібла не рекомендується (рекомендація ступеня D). Рекомендується щоденне місцеве антисептичне лікування (як варіант з хлоргексидином для купання) (рекомендація ступеня D).

Тяжка форма ТЕН має значний зв'язок з легеневою інфекцією (рекомендація ступеня D). Фібробронхоскопія пропонується у випадках дисфонії, задишки та прогресування ураження легень (рекомендація ступеня D). Якщо у пацієнта спостерігається діарея, слід вжити заходів для запобігання інфікування рани (рекомендація ступеня D)

Підтримка водно-електролітного балансу. Заміщення рідини слід адаптувати до потреб пацієнта. Пацієнтам із ураженням більше 30 % від загальної поверхні тіла знадобиться більша кількість рідини для заміщення (рекомендація ступеня D). Периферичні катетери є кращим судинним доступом, їх бажано розміщують на неуразеній шкірі та слід закріплювати неадгезивними матеріалами (рекомендація ступеня D).

Рекомендується: суворий щоденний моніторинг електролітів та балансу рідини, збільшуючи частоту моніторингу відповідно до клінічної тяжкості пацієнта; встановлення сечового катетера для кількісної оцінки діурезу; введення рідини для досягнення діурезу 0,5–1 мл/кг/год (рекомендація ступеня D).

Кількість необхідної рідини розраховується за допомогою різних формул. Французький протокол лікування [14] пропонує використовувати модифіковану формулу Брука (об'єм протягом перших 24 годин: $1,5 \text{ мл} \times \% \text{ від площі ураженої поверхні тіла} \times \text{масу тіла в кг}$).

У разі шоку та/або ниркової недостатності рекомендується гемодинамічний моніторинг (рекомендація ступеня D).

У дітей рекомендується кількісно визначити баланс рідини, заміщення рідини відповідно до балансу та діурезу, а також контролювати рівень натрію. У важких випадках важливо оцінити гіперфузію шляхом моніторингу лактату, буферних основ, азоту сечовини та електролітів. Крім того, рекомендованим є збільшення перорального прийому рідини (рекомендація ступеня D).

Забезпечення прохідності дихальних шляхів. Під час гострої фази існує високий ризик дихальної недостатності через ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів (рекомендація ступеня D). Оцінка стану носової порожнини має бути частиною рутинного фізичного огляду під час первинного огляду та щоденного спостереження (рекомендація ступеня D).

При госпіталізації пацієнта слід проводити аналіз газів артеріальної крові та рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (рекомендація ступеня D). Ураження трахеобронхіального дерева слід підозрювати за наявності продуктивного слизисто-гнійного кашлю, кровохаркання, задишки, гіпоксемії або рентгенологічних відхилень від норми (рекомендація ступеня D).

Неінвазивна штучна вентиляція легень протипоказана (рекомендація ступеня D). Але близько 25 % пацієнтів потребують оротрахеальної інтубації та штучної вентиляції легень. Слід передбачити утруднену оротрахеальну інтубацію через ураження гортані. Оротрахеальну інтубацію повинен виконувати навчений персонал, щоб ефективно забезпечити доступ до дихальних шляхів (рекомендація ступеня D).

Температурний контроль та профілактика гіпотермії. Температуру в палаті слід підтримувати в межах від 28 до 32°C, щоб уникнути втрати тепла та гіпотермії (рекомендація ступеня D).

Нутритивна підтримка. Рекомендується раннє ентеральне харчування пероральним шляхом, якщо не підтверджено ураження стравоходу. Ентеральне харчування зменшує випадки стресових виразок шлунка, бактеріальної транслокації та інфекцій кишкового походження (рекомендація ступеня D). Рекомендовано уникати встановлення назогастрального зонда, якщо є ураження слизової оболонки носоглотки (рекомендація ступеня D).

Пацієнтам на ентеральному харчуванні не рекомендована медикаментозна профілактика стресових виразок шлунка. За потреби, через високий ризик кровотечі (коагулопатія, дихальна недостатність, замісна ниркова терапія, захворювання печінки, 3 або більше супутніх захворювань), застосовують інгібітори протонної помпи, які мають перевагу над блокаторами H₂-гістамінових рецепторів (рекомендація ступеня D).

Протягом першого тижня (гостра фаза) рекомендується споживання калорій з розрахунку 20–25 ккал на кг маси тіла на день, збільшуючи його до 25–35 ккал на кг маси після першого тижня (рекомендація ступеня D).

Рекомендовано часто контролювати рівень глюкози, адаптуючи його до тяжкості пацієнта: кожні 4–6 годин у разі метаболічної стабільності (рекомендація ступеня D). Слід розпочати внутрішньовенне введення інсуліну, якщо два послідовні вимірювання глюкози перевищують 180 мг/дл, прагнучи досягти < 180 мг/дл. Моніторинг глюкози слід проводити кожні 2 години, доки не будуть отримані стабільні значення (рекомендація ступеня D).

У дітей також рекомендується раннє ентеральне харчування за допомогою назогастрального або назоеюнального зонда (за показами) з лабораторними дослідженнями кожні 24 години або відповідно до встановлених протоколів. При цьому необхідно контролювати масу тіла щонайменше щотижня та залучати до консультування дитячого нутриціолога.

Лікування захворювань очей. Згідно рекомендацій авторів французького консенсусу [15] щодо лікування захворювань очей при ССД/ТЕН рекомендовано:

- офтальмологічне обстеження протягом перших 24-х годин гострої фази, щоб визначити початкове, підтримуюче лікування та частоту подальших оглядів (рекомендація ступеня D);
- для уникнення ускладнень, таких як симблефарон рекомендовано захист та обробка рогівки та поверхні ока з застосуванням штучних сліз без консервантів та/або офтальмологічної мазі з вітаміном А, які використовуються кожні 2 години (рекомендація ступеня D);
- місцеві стероїди застосовуються лише за призначенням офтальмолога (рекомендація ступеня C);

— антибіотикотерапія, лікування симблефарону, санація псевдомембрани та трансплантація амніотичної оболонки ока можуть бути необхідними та повинні проводитися відповідно до консультації офтальмолога під час гострої фази (рекомендація ступеня С).

Догляд за шкірою. Лікування має бути консервативним, з щоденним доглядом, але індивідуалізуючи кожен випадок, щоб мінімізувати ризик інфекції, втрати рідини та болю (рекомендація ступеня D). Пухирі та везикули можна дренувати лише для комфорту. Відшарований епідерміс не слід видаляти, оскільки він має служити біологічним покриттям (рекомендація ступеня D). Хірургічне очищення рани слід проводити лише якщо консервативне лікування не дає результатів, і ніколи не слід розглядати його як перший варіант лікування (рекомендація ступеня D). Регулярне очищення уражень шкіри слід проводити зі зміною пов'язок із стерильною водою, фізіологічним розчином або розведеним хлоргексидином (1/5000) (рекомендація ступеня D).

Після миття та дезінфекції антисептиками уражені ділянки шкіри слід повністю покрити неприлипаючими або просоченими вазеліном марлевими пов'язками (рекомендація ступеня D). Слід попереджати можливі травми епідермісу, а саме: уникати використання манжет сфігмоманометра, клейких електродів ЕКГ, клейких пов'язок або ідентифікаційних бірок на зап'ястях, непотрібних маніпуляцій зі шкірою (зміна одягу); мінімізація тертя наскільки це можливо, використання псевдоздирненого повітряного матрацу (рекомендація класу D).

Догляд за слизовою оболонкою рота. Ротову порожнину слід оглядати як частину початкового обстеження під час гострої фази та оцінювати щодня (рекомендація ступеня D). Ополіскувачі для рота, що містять антимікробні препарати, слід застосовувати двічі на день, а місцевий анестетик (наприклад, 2 % лідокаїновий гель) — кожні 3 години та перед очищенням (рекомендація ступеня D). Розглянути можливість використання хлоргексидину для полоскання рота (рекомендація ступеня D). Щодня обережно очищувати ротову порожнину теплим фізіологічним розчином або губкою для губ, щоб видалити залишки та запобігти утворенню кірочок (рекомендація ступеня D). Рекомендовано наносити вазелін на губи

кожні 2 години під час гострої фази (рекомендація ступеня D). Для зменшення болю, за потреби, розглянути можливість використання мукопротекторного засобу на основі гіалуронової кислоти (рекомендація ступеня D).

Огляд за слизовою оболонкою статевих органів. Урогенітальне обстеження треба проводити як частину початкового обстеження під час гострої фази з залученням гінеколога та уролога (рекомендація ступеня D). Рекомендовано проводити заходи щодо запобігання утворення спайок шляхом щоденного застосування вазеліну (рекомендація ступеня D). Для знеболення рекомендовано застосовувати місцевий анестетик, такий як 2 % лідокаїновий гель (рекомендація ступеня D). Необхідно розглянути місцеве застосування високопотенційних стероїдів у випадках значного запалення слизової оболонки статевих органів, з поступовим зменшенням їх концентрації залежно від клінічної відповіді (рекомендація ступеня D). За рекомендаціями гінеколога розглядається можливість чергування місцевих стероїдів та естрогенів для сприяння загоєнню слизової оболонки піхви та запобігання формування синехій (рекомендація ступеня D).

Лікування болю. Оцінка болю є пріоритетом і повинна проводитися кожні 4 години, особливо під час догляду за раною. Рекомендується використовувати візуальну аналогову шкалу для оцінки болю (рекомендація ступеня D). При легкому болю слід використовувати ацетамінофен. Якщо цього недостатньо, розглянути можливість прийому опіоїдів, таких як трамадол. Якщо біль не зникає, рекомендується використовувати сильні опіоїди (фентаніл, морфін) ентерально або внутрішньовенно, або застосовуючи контрольовану пацієнтом анальгезію відповідно до протоколів лікування болю (рекомендація ступеня D).

Тромбопрофілактика. Вона рекомендується у тих випадках, коли немає протипоказань для її проведення (рекомендація ступеня D).

Профілактика емоційного стресу. Активну профілактику посттравматичного стресу слід вважати необхідною, що вимагає психологічної та/або психіатричної оцінки у окремих випадках (рекомендація ступеня D).

Специфічне імуномодуюче лікування. В теперішній час не існує стандартизованих рекомендацій щодо імуномодуючої терапії при ССД/ТЕН. Імуномодуюча терапія може

включати використання циклоспорину, внутрішньовенного (в/в) імуноглобуліну, кортикостероїдів, інгібіторів фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α).

На даний момент також існують суперечливі дані щодо користі кортикостероїдів при ССД та ТЕН. Одні дослідження повідомляють про окремі випадки раннього застосування системних глюкокортикостероїдів, що допомогло обмежити прогресування захворювання та знизити захворюваність і смертність [5, 8]. Інші дослідження порівнюють сприятливий вплив високих доз (>2 мг/кг/добу) стероїдів з ризиком ускладнень, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, тривале загоєння ран, що підвищує ризик інфікування, і підвищену смертність. Застосування низьких доз (<2 мг/кг/добу) стероїдів показує нижчі показники смертності в групі лікування ними [5, 8]. Зазвичай призначають 5 мг преднізону, або 4 мг метилпреднізолону, або 5 мг гідропреднізону, або 0,75 дексаметазону. Тривалість лікування складає від 3-х до 7-ми днів залежно від клінічної відповіді [8]. В якості препаратів кортикостероїдів для дорослих пацієнтів застосовують метилпреднізолон у дозуванні 1000 мг/добу протягом 3-х днів з додаванням перорального преднізолону (0,8–1 мг/кг/добу) або метилпреднізолону 500 мг/добу протягом 2-х днів.

Дослідники повідомляють про отриманий позитивний результат від застосування внутрішньовенного (в/в) імуноглобуліну (ВВІГ) для пацієнтів в дозуванні 0,2–0,75 г/кг ВВІГ на добу протягом 4-х днів поспіль і в дозуванні 0,25–1,5 г/кг/добу впродовж 5-ти днів [8].

Доведено, що циклоспорин сповільнює прогресування ТЕН і сприяє повторній епітелізації. Дослідження показують сприятливі результати у пацієнтів при використанні декількох наступних схем лікування: 3 мг/кг/добу протягом 10-ти днів поспіль; або 3 мг/кг/добу протягом 7-ми послідовних днів з наступним 7-денним зниженням; або застосування середньої дози 3–7 мг/кг/добу протягом 3–5 днів перорально або впродовж 7-ми днів внутрішньовенно; 3 мг/кг/добу протягом 10-ти днів, потім 2 мг/кг/добу протягом 10-ти днів, потім 1 мг/кг/добу протягом 10-ти днів; або 5 мг/кг/добу протягом 10-ти днів [8].

Відомо, що в шкірних пошкодженнях та в бульбашковій рідині містяться високі рівні фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α). Саме це і спонукає використання інгібіторів фактору некрозу пухлин (TNF- α) у пацієнтів з ССД та ТЕН. Позитивні результати отримують при застосуванні інфліксимабу в дозуванні 300 мг одноразово, або етанерцепту в дозуванні 50 мг одноразово, або етанерцепт в дозуванні 25 мг, або 50 мг двічі на тиждень [8].

Також інгібітори фактору некрозу пухлин (TNF- α) рекомендовані для призначення в якості монотерапії (інфліксимаб 5 мг/кг у вигляді одноразової інфузії, або етанерцепт 50 мг у вигляді одноразової ін'єкції [5, 8, 12]. Інгібітори фактору некрозу пухлини альфа призначаються тільки після консультації з дерматологом.

При невдалому лікуванні стероїдами або ВВІГ необхідно розглянути терапію другої лінії з використанням комбінованої терапії: інфліксимаб + стероїди +/- ВВІГ або етанерцепт + стероїди +/- ВВІГ [8].

За показами розглядають застосування плазмаферезу. Механізм дії плазмаферезу передбачає очищення крові пацієнта від циркулюючих патогенних метаболітів, включаючи ліки, FasL та ТЕН-індуковані цитокіни. Ці сеанси (рекомендовано 1–6 сеансів) зазвичай проводять щодня або через день, доки у пацієнтів не зникнуть ознаки прогресування захворювання [8].

Таким чином, синдром ССД та ТЕН (синдром Лайела) відноситься до тяжких реакцій, що виникають внаслідок гіперчутливої реакції сповільненого типу до медикаментозних препаратів, які характеризуються мультисистемним характером ураження. Діагностика та лікування цих станів є складними та потребують міждисциплінарного підходу. Підвищення доступності проведення фармакогенетичного скринінгу (HLA) відкриває можливості профілактики ССД / ТЕН у схильних до їх розвитку осіб. Також потребують подальшого вивчення перспективи застосування при ССД / ТЕН імуномодуючих засобів для підвищення ефективності лікування, профілактиці розвитку ускладнень та зниження смертності.

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.

T. R. Umanets¹, A. A. Buratynska¹, V. E. Khomenko², S. V. Zaikov³

¹State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article presents updated information on Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) also known as Lyell's syndrome, which are severe cutaneous non-IgE-mediated hypersensitivity reactions characterized by intense necrosis and detachment of the epidermis with the formation of large blisters and erosions on the skin and mucous membranes. The cause of SJS and TEN can be such medications as anticonvulsants and antiepileptics (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, valproic acid and its derivatives, lamotrigine); antibiotics (ampicillin or amoxicillin, fluoroquinolones, cephalosporins, penicillin); antimicrobials (trimethoprim, sulfonamides, sulfamethoxazole); nonsteroidal anti-inflammatory drugs (piroxicam, meloxicam, ibuprofen, acetaminophen); other drugs (allopurinol, chlormezanone), etc. In the pathogenesis of these conditions, the leading role is played by the immune complex reaction of type III hypersensitivity or the immune reaction of delayed hypersensitivity of type IVc, which leads to cytotoxic apoptosis of keratinocytes mediated by CD8+ T-cells. The diagnosis of SJS and TEN is based on the history and clinical features. At least 3 of the following criteria are required for diagnosis: 1) presence of purpuric macules or atypical targets that are not predominantly distributed on the extremities; presence of vesicles, bullae; 2) epidermal detachment (appearance of "wet" clothing); 3) positive Nikolsky sign; 4) multifocal mucosal erosions (enanthera, bullae, erosions in the oral cavity, nasopharynx, oropharynx, nose, eyes, or genital/anal area). Laboratory tests may be useful in assessing multisystem involvement and the severity of the patient's condition. The main goal of treatment is to reduce the development and progression of complications. It is necessary to immediately exclude the suspected drug, which is identified using the ALDEN algorithm. First of all, treatment should be aimed at monitoring vital signs, maintaining thermoregulation and pain control (analgesia), consuming sufficient fluids, preventing fluid loss and electrolyte imbalance, and preventing secondary infection, the development of long-term complications, and scarring.

In conclusion, SJS and TEN (Lyell's syndrome) are severe multisystem hypersensitivity reactions triggered by specific drugs. Diagnosis and treatment of these conditions are complex and require an interdisciplinary approach. Increasing the availability of pharmacogenetic screening (HLA) opens up possibilities for the prevention of SJS/TEN in individuals prone to their development. The prospects for the use of immunomodulatory agents in SJS/TEN to increase the effectiveness of treatment, prevent the development of complications, and reduce mortality also require further study.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, treatment.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась за кошти державного бюджету.

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The work was carried out with funds from the state budget.

REFERENCES

1. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina* (Kaunas). 2021;57(9):895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>.
2. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. 2020;F1000Res.9:F1000Faculty Rev-12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>.
3. Hanson LM, Bettencourt AP. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Guide for Nurses. *AACN Adv Crit Care*. 2020;31(3):281-295. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2020634>.
4. O'Brien KF, Maiman RE, Marathe K. Idiopathic toxic epidermal necrolysis in an adolescent. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):550-551. <https://doi.org/10.1111/pde.13820>.
5. McPherson T, Exton LS, Biswas S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018†. *Br J Dermatol*. 2019;181:37-54. <https://doi.org/10.1111/bjd.17841>.
6. Gui MZ, Ni M, Yin XD, Zhang T, Li ZL. Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome and liver injury in children: a case report. *Transl Pediatr*. 2021;10(6):1737-1742. doi: 10.21037/tp-21-8.
7. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, et al. Genome-wide study identifies association between HLA-B*55:01 and penicillin allergy. *The American Journal of Human Genetics*. 2020;107(4):612-621. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.08.008.
8. Singh N, Phillips M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. *Skin Therapy Lett*. 2022;27(5):7-13. PMID: 36469487.
9. Ramien M, Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? 2020;F1000Res. 9:F1000 Faculty Rev:982. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20419.1>.

10. Haraguchi S, Tsubokura S, Ozasa K, Sakuma H, Ito S. Pediatric Stevens-Johnson syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15366. <https://doi.org/10.1111/ped.15366>.
11. Abtahi-Naeini B, Dehghan MS, Paknazar F, et al. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Iran: Different Points of Children from Adults. *Int J Pediatr.* 2022;8163588. <https://doi.org/10.1155/2022/8163588>.
12. Sarkar R, Chaudhary K, Rajendran K. Standart treatment guidelines Stevens-Johnson Syndrome. Toxic Epidermal Necrolysis. Indian Academy of Pediatrics. 2022. Available from: <https://iapindia.org/pdf/Ch-117-Stevens-Johnson-Syndrome.pdf> (last accessed 08.01.2025).
13. Murillo-Casas AD, Zwiener R, Giavina-Bianchi P, Pardo-Manrique V, Villarreal-González R, Monge-Ortega OP, et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *World Allergy Organization Journal.* 2025;18:101046. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101046>.
14. Center for Toxic Bullous Dermatoses the French National Reference, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, 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):56. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0793-7>.
15. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149–153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
16. Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Royer G, et al. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review, and consensus agreement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):259. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01538-x>.

Цитування: Уманець ТР, Буратинська АА, Хоменко ВЕ, Зайков СВ. Сучасні підходи до ведення пацієнтів з синдромом Стівенса-Джонсона та токсичним епідермальним некролізом. Астма та алергія. 2025;24(3):62–74. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-3-62-74.

Cited: Umanets TR, Buratynska AA, Khomenko VE, Zaikov SV. Modern approaches to the management of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2025;24(3):62–74. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-3-62-74. Ukrainian.

Відомості про авторів:

Т. Р. Уманець

доктор медичних наук, професор,
головний науковий співробітник відділення імуноталергійних станів,
ревматичних та респіраторних хвороб у дітей
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»
8, вул. П. Майбороди, м. Київ, 04050, Україна,
e-mail: tetiana.umanets@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>

А. А. Буратинська,

доктор філософії, старший науковий співробітник відділення імуноталергійних станів,
ревматичних та респіраторних хвороб у дітей
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»
8, П. Майбороди, Київ, 04050, Україна
e-mail: antenergy@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3790-0419>

В. Є. Хоменко

кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
13, бульвар Шевченка, Київ, 01601, Україна
e-mail: victoria.khomenko2@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7348-7495>

С. В. Зайков*

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
Національний університет охорони здоров'я України ім. П. А. Шупика
9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна,
e-mail: zaikov1960@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

Information about the authors:

T. R. Umanets

Doctor of medical science, Professor
The main researcher of the Department of Immune-mediated, Rheumatic and
Respiratory Diseases in Children,
State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
8, P. Mayborody str., Kyiv, 04050, Ukraine

A. A. Buratynska

PhD, Senior Researcher of the Department of Immune-mediated, Rheumatic and
Respiratory Diseases in Children,
State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
8, P. Mayborody str., Kyiv, 04050, Ukraine

V.E. Khomenko

PhD, Associate professor of Pediatrics, of the Department of Pediatrics,
Bogomolets Medical University,
13, Shevchenko boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine

S. V. Zaikov

Doctor of medical science, Professor
Professor of the department of phthisiology and pulmonology
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 13.06.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 20.06.2025 р.