

ДО ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВАЖКИХ ДЕРМАТОЗІВ – ТОКСИЧНОГО ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ ТА СИНДРОМУ СТВЕНСА-ДЖОНСОНА

TO THE QUESTION OF MODERN DIAGNOSIS AND DEFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEVERE DERMATOSES: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND STEVEN-JOHNSON SYNDROME

Аліна Циснецька (Alina Tsysnetska), кандидат медичних наук, доцент, Львівський медичний інститут, Львів, Україна

Abstract: Recognition of the clinical presentation, correct diagnosis, and differential diagnosis of toxic epidermal necrolysis (TEN) and Steven-Johnson syndrome (SJS) is important due to the rarity of these syndromes and severe life-threatening outcomes. In most cases, the underlying etiology of TEN and SJS is adverse reaction to medication. Diagnosis in the first days of presentation is complicated and reliable laboratory markers are absent. Correct early diagnosis and differential diagnosis are important for hospitalization admission, treatment, life expectancy and subsequent sequelae.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, Steven-Johnson syndrome, diagnosis, differential diagnosis, drugs.

Вступ. Раніше було описано важку форму багатформної ексудативної еритеми (БЕЕ). Сучасні дослідники вказують, що термін «велика форма БЕЕ» слід використовувати для БЕЕ, пов'язаної з ураженнями слизових оболонок і загальними симптомами, але не для опису ССД, тому ССД і «велика форма БЕЕ» є окремими клінічними захворюваннями [1-3]. Суперечки довкола цих дерматозів інтенсивно велася в другій половині минулого століття [4-6]. Подальші дослідження БЕЕ, ССД, ТЕН привели до класифікації цих станів, яка враховувала клінічну картину та площу ураженої епідермальним некролізом шкіри [7]. Пошук причин ТЕН, ССД, БЕЕ визначив, що вони розвиваються після прийому лікарських засобів (ЛЗ) – середників або/та інфекційних хвороб, з приводу яких ЛЗ приймаються, деколи у великій кількості від трьох – до п'яти одночасно. При вивченні ТЕН був відокремлений стафілококовий синдром «обвареної» шкіри (ССОШ), який частіше розвивається у дітей і рідко у дорослих та визначений етіологічний чинник даної нозології [2, 8, 9].

Щодо патогенезу, то вказували на мультифакторіальний характер ТЕН. Останнім часом важливу роль надають спадковим факторам в етіології і патогенезі хвороб [10, 11]. Доведено що 50 % чинників несприятливої відповіді на всі фармакологічні властивості ЛЗ визначаються саме генетичними факторами, особливо у пацієнтів з генотипом «повільних метаболізаторів» [12 - 18].

Визначена провідна роль алергічних реакцій за участю Т-лімфоцитів та лімфокинів при ТЕН. Вивчають 2 шляхи розвитку апоптозу базальних кератиноцитів:

❖ зовнішній Fas-індукований (за участю рецепторів);

❖ внутрішній – перфорин/гранзим-опосередкований (власний, за участю мітохондрій).

Гранулізин є найважливім медіатором апоптозу [19], крім того лікарі вказують на TNF-альфа, ліганд Fas/Fas [20], перфорин/гранзим В та гранулізин. Причому рівень гранулізина у рідині пухирів корелює з важкістю хвороби [21]. Імунопатогенез є складним, сучасні дослідники розглядають три гіпотези активації Т-клітин та вказують на необхідність подальших зусиль в даному напрямку[23].

Клінічні прояви, диференційна діагностика ТЕН, ССД були докладно нами вивчені та висвітлені в нашій роботі [2], при цьому дослідження проводяться і в теперішній час. Сучасні клінічні спостереження підтверджують важкий загальний стан, втягнення внутрішніх органів та стрімкий розвиток ураження слизових оболонок та шкіри з епідермальним некролізом, що важливо для ранньої діагностики та диференційної діагностики. Пропонуються алгоритми для покращення діагностики та прогнозування перебігу ТЕН, ССД.

Мета. Вивчити сучасний стан щодо діагностики, клініки, диференційної діагностики та перспектив прогнозування розвитку потенційно небезпечних для життя і здоров'я пацієнтів захворювань – ССД, ТЕН.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети нами проведено пошук та вивчено доступні вітчизняні та закордонні наукові літературні, тобто джерела, які торкаються останніх результатів у вивченні клінічних проявів, діагностики і диференційної діагностики цих потенційно смертельних захворювань.

Застосовано методи бібліографічний, семантичний, статистичний, а також описового моделювання і системного підходу.

Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи ТзОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348 термін виконання 2021 -2026).

Результати та їх обговорення. Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або синдром Лайєлла (СЛ) –вперше описав англійський дерматолог А.Lyell 1956 р., який і назвав його Toxic epidermal necrolysis (ТЕН) (1). Синдром Стівенса -Джонсона (ССД) Stevens – Jonson Syndrom (SJS) - був описаний американськими педіатрами М.А. Stevens та F.C. Jonson у 1922 р. під назвою «велика багатформна ексудативна еритема». Необхідно вказати, що Фердинанд фон Гебра (1860 р.) вперше визначив багатформну ексудативну еритему (БЕЕ), як ураження шкіри та слизових оболонок і навів притаманні їй характерні ураження шкіри – набряклі «мішенеподібні» вогнища (симптом «волового ока» або «ірис-симптом»). В той же час Гебра не описав ні продромального періоду, ні уражень слизових оболонок, але встановив, що цей стан був рецидивним.

Слід вказати, що у 1950 р. Бернард Томас розділив по клінічним проявам БЕЕ на «велику форму БЕЕ» та «малу форму БЕЕ» беручи до уваги важкість загального стану хворого та ураження слизових оболонок [2]. Він вважав, що

хвороба з характерними висипами на шкірі без загальної інтоксикації та без тяжкого ураження слизових оболонок є «малою» формою БЕЕ», а тяжкий некроз слизових оболонок з шкірними висипами, подібними БЕЕ – «великою» формою захворювання. З того часу визначення БЕЕ було суперечливим, деякі автори, особливо в США, вважали, що «велика форма БЕЕ» включає синдром Стівенса-Джонсона. Однак, сучасні науковці переконливо стверджують, що термін «мала форма БЕЕ» слід зберегти за хворобою, яку вперше описав Ф. Гебра, а термін «велика форма БЕЕ» слід використовувати для БЕЕ, пов'язаної з ураженнями слизових оболонок і загальними симптомами, але не для опису ССД, тому ССД і «велика форма БЕЕ» є окремими клінічними захворюваннями [3].

В минулому багато авторів вказували на єдність ТЕН і ССД та розглядали їх як атипові форми БЕЕ [4, 5]. Інші вчені підкреслювали достатність чітких і своєрідних клінічних ознак, які дозволяють їх відокремлювати та проводити адекватну фармакотерапію і профілактику [6]. Проблема щодо єдності або відокремленості БЕЕ, ССД, ТЕН була вирішена у 1993 р., коли групою експертів була запропонована класифікація цих станів, яка враховувала клінічну картину, площу ураженої епідермальним некролізом шкіри. Так, залежно від площі відшарування епідермісу від дерми розрізняють [7]:

- ССД – відшарування епідермісу не більше 10% поверхні тіла;
- Перехідну форму ССД/ТЕН («overlap» ТЕН/SJS) – відшарування епідермісу від 10% до 30% поверхні тіла;
- ТЕН (синдром Лайєлла) – відшарування епідермісу більше 30% поверхні тіла.

Зазначимо, що ТЕН та ССД – важкі, часто фатальні захворювання, які характеризуються поширеним ураженням шкіри з епідермальним некрозом, та тяжкою поразкою слизових оболонок та внутрішніх органів, які виникають, як реакція підвищеної чутливості на різноманітні чинники. Ще раніше, підкреслювали, що ТЕН, ССД, БЕЕ часто розвиваються після прийому ЛЗ-середників або/та інфекційних хвороб, з приводу яких вони приймаються, деколи у великій кількості від трьох – до п'яти одночасно. Відзначали пускову роль ЛЗ-середників при ТЕН у дорослих, особливо за наявності у них «фонових станів» – хронічних захворювань (онкологічних, аутоімунних хвороб), професійної сенсibiliзації, імунодефіцитних станів, ВІЛ/СНІД-у [2, 8].

Сучасні науковці також до тригерних факторів відносять: інфекційно-алергійні – бактеріальні, вірусні, паразитарні та токсико-алергійні чинники – ЛЗ, харчові продукти, побутові хімічні реагенти тощо [9]. При неможливості встановити «винуватця» хвороби – говорять про ідіопатичний характер захворювання.

Останнім часом важливу роль надають спадковим факторам в етіології і патогенезі хвороб [10, 11].

На сучасному рівні знань вважають, що ССД, ССД/ТЕН, ТЕН мають єдину патофізіологію, причому, при виявленні підозри на медикаментозно обумовлений характер патології, підкреслюють важливість ролі впливу генетичних мутацій генів ферментів, які беруть участь у метаболізмі ЛЗ,

особливо приділяють увагу мікросомальними ферментами, які локалізуються у гладенькому ендоплазматичному ретикулумі, в його мікросомальній фракції. Доведено що 50% чинників несприятливої відповіді на ЛЗ всіх груп: номенклатурно-правових (НПГ), класифікаційно-правових (КПГ) та клініко-фармакологічних груп (КФГ) – визначаються саме генетичними факторами. Вказують, що швидкість біотрансформації ЛЗ і детоксикація ЛЗ важлива передумова можливого ризику розвитку ССД/ТЕН або ТЕН при прийомі саме ЛЗ пролонгованої дії з тривалим періодом елімінації, особливо у пацієнтів з генотипом «повільних метаболізаторів» [12].

Найбільш поширений поліморфізм алельних варіантів гена мікросомальної окислювальної системи цитохрома Р450, його ізофермент СYP2D6 (розташований у ділянці 22q13.1) бере участь у метаболізмі більше ніж 20% ЛЗ-середників, в той час як 10% європейців мають цей дефектний ген. Встановлений чіткій кореляційна зв'язок між важкими шкірними реакціями по системі людських антигенів гістосумісності (HLA) та ССД/ТЕН серед різних етнічних груп. Так одним з фенотипів є алель HLA-B-1502, яка підвищує ризик ССД/ТЕН серед китайців при прийомі карбамазепіну, що було відображено в рекомендаціях, де вказано не призначати лікування карбамазепіном особам даного етносу, позитивних за HLA-B-1502, результатом чого, стало зниження ССД/ТЕН у даних осіб. Констатовано залежність між важкістю шкірної реакції при прийомі алопуринолу та HLA-B-5801 [2, 13, 14]. Відмічено, що ТЕН, викликаний оксикамом, частіше спостерігався у осіб з фенотипом А-2 та В-12 [15], а коли «підозрюваним» препаратом був сульфаніламід, то відмічали у більшості хворих фенотип А-29+В-12 та В-12+DR7 [16]. У незміненому вигляді нирками виводиться близько 25 % КР. На хімічні та фізико-хімічні перетворення або біотрансформацію ксенобіотиків за допомогою внутрішньоклітинних ферментів припадає значний відсоток елімінації ЛЗ: метаболізм за допомогою СYP3A4 – 30 %; СYP2D6 – 20%; СYP2C9/19 – 10%; глюкуронізація – 10%; інші варіанти – 5% [17]. Враховуючи, що особливості реакції організму на лікарські засоби залежать від генетичних факторів від 20% до 95% та ця спадкова детермінанта залишається постійною протягом усього життя людини, стає важливим скринінг пацієнтів по системі HLA, для запобігання важких небажаних наслідків ЛЗ-середників.

Нами за період 1976-1995 р.р. були вивчені 33 випадки ТЕН, 17 – ССД, 15 – БЕЕ (2). В Україні протягом 1996-2006 р.р. відділом фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України зареєстровано 12 випадків синдрому Лайєлла, який ще раз звернув увагу, на те що існують побічні реакції ЛЗ та, що належна якість, ефективність і безпечність препаратів не є абсолютною гарантією того, що проведення фармакотерапії не матиме несприятливих (побічних ефектів) наслідків. Останні зумовлені фармакологічними властивостями діючої речовини ЛЗ (або рівень взаємодії) або особливостями відповіді організму на його введення [18].

Розвиток ТЕН з імунним ураженням організму за участю Т-лімфоцитів та лімфокинів було підкреслено в нашій роботі [2]. На сучасному рівні знань вважають, що ці хвороби мають єдину патофізіологію, яка є складною.

Останні детальні наукові дослідження доводять, що змінений метаболізм ЛЗ ініціює цитотоксичні реакції в кератиноцитах на антигени ЛЗ, які опосередковані Т-клітинами.

В сучасних умовах вивчають 2 шляхи розвитку апоптозу базальних кератиноцитів:

- зовнішній Fas-індукований (за участю рецепторів);
- внутрішній – перфорин/гранзим-опосередкований (власний, за участю мітохондрій).

Так, опубліковані дані [19] про пошкодження мембран клітинних мітохондрій токсичним ефекторним міжмембранним білком з ферментативною активністю – гранулізином, що вивільнюється Т-кілерами. Рахують, що гранулізин є найважливім медіатором апоптозу. Fas-рецептор пов'язується з Fas-лігандом з групи тумор некротизуючого фактора (ТНФ) та запускає каскадну реакцію активації каспаз всередині клітини та її загибель.

Можливими головними медіаторами, які приймають участь в апоптозі кератиноцитів при ССД/ТЕН на сьогодні вважають [20]: ТНФ-альфа, ліганд Fas/Fas [20], перфорин/гранзим В та гранулізин. Причому рівень гранулізина у рідині пупирів корелює з важкістю хвороби пацієнта [21]. В сироватці крові хворих СД/ТЕН також виявляли пряму кореляцію з важкістю хвороби щодо рівнів гранулізина та ІЛ-15 [22].

Послідовність програмованої загибелі кератиноцитів являє собою: розпад клітин на окремі апоптотичні фрагменти, що обмежені плазматичною мембраною, які швидко фагоцитуються макрофагам, без запальної реакції в дермі («дермальне мовчання»). Вивчена роль некроптозу або програмованого некрозу, який сприяє загибелі кератиноцитів, що має діагностичні, прогностичні наслідки. Імунопатогенез є складним, сучасні дослідники розглядають три гіпотези активації Т-клітин: модель гаптен/прогаптен; концепцію фармакологічної взаємодії, модель зміненого пептида [23].

Сучасні клінічні дослідження, що проводяться вченими США показали, що рівень захворюваності ТЕН становить від 1,58 до 2,26 випадків на один мільйон населення, але загальна поширеність ССД, ССД/ТЕН, ТЕН залишається неясною. Попри низький рівень захворюваності та летальних випадків залишається високою при ССД – 4,8%-9%, ССД/ТЕН – 19,4%-29,0% та при ТЕН – 14,8%-48,0%, на що впливає похилий вік людини (більше 70 років) та супутні захворювання, що мають причинно-наслідкові зв'язки із більшістю летальних випадків [2, 23].

Клініка ТЕН скрупульозно була вивчена та описана нами на власному матеріалі, де ми навели стрімку циклічність у клінічному перебігу, яку поділили на 4 періоди, а саме [2]:

- латентний,
- початку хвороби;
- розгорнутих клінічних проявів;
- реконвалесценції - при одужанні.

При огляд літератури за останні роки ми впевнилися, що в клінічному перебігу ТЕН змін не спостерігалось [23, 24].

Початку захворювання передують прийом необхідних ЛЗ з приводу якогось «фонового» стану.

Через 1-12 днів, а деколи через 8 тижнів починається продромальний період, який немає специфічних ознак: загальна слабкість, лихоманка, біль в горлі, кашель, біль суглобів, м'язів, кератокон'юнктивіт, пронос тощо. Далі різко піднімається температура до 38-39⁰ С, погіршується загальний стан та настає ураження слизових оболонок, біль шкіри (симптом Беара), печія, свербіж та ураження, яке просувається з обличчя на верхні кінцівки та тулуб. Зміни шкіри проявляються плямами, еритемою, кіроподібними або скарлатиноподібними, уртикарподібними рясними елементами, везикулами, пузирями, плоскими «мішенями».

В періоді розгорнутих клінічних проявів на дифузному еритематозному фоні формуються зливні мляві, тонкостінні везикули та пухирі з серозним вмістом, які швидко зливаються та вскриваються. Симптом Нікольського, Асбо-Ганзена різко позитивні як на ураженій, так і на вигляд здоровій шкірі; симптом «мокрої білизни» або «вологого папіросного папірця», симптом «груші» Шеклакова позитивні, епідерміс відторгається від дерми та видно великі ерозовані площі тіла з обривками епідерміса («епідермальний ковмірець»). Одночасно тяжко уражені слизові оболонки очей, сечо-статевих органів, носа, губ, ротової порожнини, гортані. Крім шкіри і слизових оболонок можливо ураження похідних шкіри: випадіння волосся, брів, вій, відходження нігтьових пластинок. Загальний стан хворих вкрай важкий і супроводжується полісистемними вісцеритами, тому цей період є критичним. Гострі шкірні порушення обумовлюють втрату рідини, електролітів, білків і призводять до швидкого розвитку дегідратації, що треба враховувати при лікуванні. В даному періоді рекомендують проводити оцінку площі ураженої епідермальним некролізом шкіри у відсотках, враховувати важкість та кількість уражених слизових оболонок усіх топографічних зон.

Згідно Міжнародних настанов необхідно оцінювати важкість ССД і ТЕН в перші 24 год. спостереження згідно шкалі летального наслідку – SCORTEN (25) (сума балів оцінки по незалежним факторам ризику, кожен з яких оцінено в 1 бал): вік більше 40 років або менше 1 року; наявність злоякісних новоутворів; стійка тахікардія; гіпотонія; початковий процент епідермального некролізу більше 10%; рівень сечовини більше 10 ммоль/л; рівень глюкози в крові більше 14 ммоль/л; рівень бікарбонатів менше 20 ммоль/л. В залежності від суми балів передбачуваний ризик смерті складає: SCORTEN 0-1 ≥ 3,2%; SCORTEN 2 ≥ 12,1%; SCORTEN 3 ≥ 35,3%; SCORTEN 4 ≥ 53,8%; SCORTEN 5 та більше ≥ 90,0%. При вчасному загальному лікуванні у реанімаційному або опіковому відділенні, правильному догляді за шкірою та слизовими оболонками стан хворих стабілізується та відбувається повне відновлення епідермісу.

Процес реепітелізації починається у порядку появи висипки – з верхніх відділів тулуба та завершується самостійно через 2 - 3 тижні за рахунок міграції кератиноцитів зі здорових ділянок шкіри в уражені. Повне одужання хворих завершується через 80-120 днів, але навіть після одужання у деяких випадках залишаються такі наслідки: сухість оболонок очей, біль очей, іридоцикліт,

паноптальміт, сліпота, порушення пігментації шкіри, рубці, шрами, відсутність нігтів, підвищення потовиділення, фімози. Після перенесеної хвороби імунітет не виробляється і можливий повтор хвороби.

Так, зазначимо, що А. Lyelly (1956 р.) своїй першій роботі сповістив про клінічну та гістологічну різницю між ТЕН та герпетиформним дерматитом Дюринга-Брока та пупирчаткою [1]. Наступним позитивним кроком було відокремлювання ТЕН від подібного за зовнішнім виглядом стафілококового синдрому «обвареної» шкіри (ССОШ), який частіше буває у дітей та рідко у дорослих. Був визначений етіологічний чинник даної нозології – коагулазопозитивний стафілокок ізогрупи II (часто фагового типу 55 та 71), рідше ізогрупи I або III, який продукує ексфоліативний екзотоксин (епідермолізін), що призводить до утворення інтраепідермальної порожнини на межі клітин зернистого і шипуватого шару, а не викликає некролізу клітин базального шару епідерміса, що підтверджується гістологічними даними [2, 24, 25].

Рекомендації щодо цитологічного дослідження за методом А.Тцанка [26] було запропоновано для визначення складу клітин з dna ерозованих ділянок, при цьому в разі ССОШ визначається присутність великих полігональних деструктивних клітин верхніх рядів остистого шару з маленьким ядром по відношенню до цитоплазми, а при ТЕН постійно знаходять базальні клітини, клітинний детрит, клітини запалення в дермо-епідермальній перехідній зоні. При дослідженні покривки міхурців рекомендовано метод зрізу тканин на заморожувавочому мікротомі або метод парафінового зрізу за Нікольським. В досліджуваному матеріалі при ССОШ визначаються клітини рогового шару, а при ТЕН – повний склад кератиноцитів епідермісу з дегенеративними змінами та клітинами запалення в базальній зоні. Також для постановки діагнозу лікарю необхідно урахувувати детальний анамнез і клінічну картину в динаміці.

Згодом перелік нозологій для диференціальної діагностики значно розширився. Лікарями-дерматологами для диференційної діагностики були внесені наступні нозологічні форми [2, 27]:

- ✚ коматозні стани з бульозними висипами,
- ✚ опіки бензином,
- ✚ інтоксикація борною кислотою,
- ✚ сифілітичний міхурник новонароджених,
- ✚ вроджений епідермоліз,
- ✚ іхтиозиформнабульозна еритродермія Брока (епідермолітичний іхтиоз),
- ✚ десквамативна еритродермія Ляйнера-Муссу,
- ✚ бульозний фітофотодерматит,
- ✚ вульгарний міхурник та багатформна ексудативна еритема (БЕЕ),
- ✚ ССД,
- ✚ синдром токсичного шока (СТШ).

Диференційна діагностика багатформної ексудативної еритеми, синдрому Стивенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу за L.Ayungco, R.S. Rogers (2003 р.) у модифікації М. Lamoreux, М. Sternbach, Т. Hsu (2006 р.) враховує наявність характерних висипань [28, 29]:

- ✚ типові «мішені»,
- ✚ підійняті атипові «мішені»,
- ✚ глибину ураження слизових оболонок,
- ✚ зливні пурпурні плями,
- ✚ дифузне, генералізоване відшарування епідермісу та площу шкіри з відшаруванням епідермісу у відсотках.

Для оцінки причинності ЛЗ в розвитку ССД або ТЕН в практиці алергології активно розроблюють алгоритми оцінки причин, наприклад ALDEN (an algorithm for assessment of drug causality in SJS/TEN), який визнаний еталонним інструментом в пошуку етіології захворювання [30]. Ретельно зібраний анамнез, клінічні прояви та характерні шкірні симптоми залишаються найважливішими в ранній клінічній діагностиці та диференційній діагностиці, поряд з існуючими морфологічними дослідженнями на основі біопсії шкіри.

В наш час лікарям рекомендують проводити диференціальну діагностику ССД/ТЕН та ранній ТЕН з [31]:

- ✓ «великою формою» багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ),
- ✓ стафілококовим синдромом «обвареної» шкіри (ССОШ),
- ✓ бульозним пемфігоїдом, паранеопластичним пемфігусом,
- ✓ генералізованим фіксованим медикаментозним висипом,
- ✓ лінійним бульозним дерматозом II–A,
- ✓ гострим генералізованим екзантематозним пустульозом, фото – фітотоксичною висипкою,
- ✓ гострим або підгострим червоним вовчаком з епідермальним некрозом (синдром Роуелла).

Високоспецифічних сучасних надійних лабораторних досліджень не знайдено. Запропонований для експрес діагностики біомаркер гранулізин [21] поставлений під сумнів. Однак, останні пошуки біомаркерів ССД/ТЕН вказують на високу специфічність Galectin-7 та RIP3 [31].

Для виключення діагнозу інфекційної (бактеріальної) етіології доцільним є використання;

- реакції імунної флюоресценції (РІФ);
- реакції зв'язування комплемента (РЗК);
- імуноферментного аналізу (ІФА);
- полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- бактеріологічного методу щодо різних можливих інфекційних збудників.

Таким чином, в гострий період перебігу хвороби лікареві необхідно проводити моніторинг аналізів крові, посів з шкіри та слизових оболонок, бактеріологічне дослідження харкотіння, сечі. Біохімічні аналізи крові (глюкоза, сечовина, креатині, загальний білок, аспартатамінотрансфераза, аланін амінотрансфераза, С-реактивний протеїн), коагулограма, кислотно-лужний баланс. По можливості УЗД внутрішніх органів, електрокардіографія [32].

Висновки.

1. Токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона залишаються рідкими, але потенційно смертельними системними везикуло-

бульозними дерматозами з циклічним перебігом в розвитку клінічних проявів, які мають виразні симптоми в стадії розгорнутих клінічних проявів. Ретельно зібраний анамнез та алергоанамнез, уважний огляд слизових оболонок, шкірних покривів, визначення провідних симптомів, вимірювання площі ураженої епідермальним некролізом шкіри, примінення цитодіагностики, біопсії – залишаються необхідними інструментами для постановки діагнозу.

2. Диференційну діагностику необхідно проводити як з низкою важких дерматозів, так між токсичним епідермальним некролізом, синдромом Стівенса-Джонсона та перехідною формою ССД/ТЕН. В середині різних за важкістю ТЕН, ССД/ТЕН, ТЕН диференційна діагностика базується на вимірюванні площі епідермального некролізу та характерних морфологічних елементах і симптомах: типових «мішеней», плоскі атипові «мішені», зливні пурпурні плями, ерозії тяжкого ступеню на одній або декількох слизових оболонках, генералізованим відшаруванням епідермісу.

3. Високоспецифічних сучасних надійних лабораторних досліджень не знайдено. Стає важливим скринінг пацієнтів по системі HLA, для запобігання важких небажаних наслідків лікарських середників.

Конфлікт інтересів. Автор підтверджує, що є єдиним автором цієї роботи та схвалив її для публікації. Автор засвідчує, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Література.

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Bryt. J. Dermatol.* 1956. Vol. 68. No3. P. 355-361.
2. Циснецька А.В. Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла): клініка, етіологія, патогенез. Автореферат дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук. (14.01.19. – Шкірні і венеричні хвороби). Спеціалізована Вчена Рада Д.01.21.06. Національного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця. Київ. 05.09.1996. 23 с. URL: <https://medical-diss.com/docreader/560269/a#?page=18>.
3. Галникіна С.О. Герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема. *Інфекційні хвороби.* № 4 (82). 2015. С. 86-91.
4. Машкиллейсон А.Л.,Алиханов А.М. Анализ 100 случаев многоформной экссудативной эритемы. *Вестн. дерматологии и венерологии.* -1983. № 11. С. 4-8.
5. Коновалова М.В., Гребенюк В.Н. Многоформная экссудативная эритема. *Вестн. дерматологии и венерологии.* 1992. С. 20-25.
6. Pergam P.S., Mountz J.D., O'Bar P.R. Ethambutol-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch. Intern.Med.* 1981. Vol. 141.No.12. P. 1677-1678. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7305578/>.
7. Bastuji-GarinS., RzanyB., SternR.S. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Jonson syndrome and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.* 1993. Vol. 129.No. 1. P.92-96.

8. Циснецька А.В. Стимули токсичного епідермального некролізу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2005. № 3 (18). С. 172.
9. Резніченко Н.Ю. Багатоформна ексудативна еритема: сучасні погляди на етіологію, класифікацію та лікування (огляд літературних джерел). *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2016. № 1-4. С. 78-81.
10. Дранник Г.Н., Дзик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. К.: Здоров'я. 1990. 200 с.
11. Thompson C.A. Genotyping systems for drug metabolizing enzymes go clinical. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006. Vol. 63. P. 12-16.
12. Яковлева О.О., Коновалова Н.В., Косован А.І. и др. Клінічна фармакогенетика. Вінниця: Нова книга. - 2011. 160 с.
13. Хаитова Р.М. Иммунопатология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: ГОЭТАР «Медицина». 2003. — 112 с.
14. Guvenir H., Arikoglu T., VezirE., Misirlioglu E.D. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr. Phar. Des.* 2019. No. 25. – P.3840-3854.
15. Roujeau J.C., Huynh T.H., Bracq Ch. Et al. Geneti susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1987. No.123. P. 1171-1173.
16. Koeppel M.C., Sayag J. Quelle est l' interet du system HLA en dermatologie? *Ann. De Dermatologie etdevenereologie*. 1988. Vol. 115. No.1. P. 99-111.
17. Бажора Ю.И. Фармакогенетика: достижения и перспективы. Одесса: «Друк». - 2003. - 140 с.
18. Вікторов О.П., Коляденко В.Г., Матвеева О.В. Ургентні прояви побічних реакцій з боку шкіри при медичному застосуванні лікарських засобів. Синдром Лайєлла. *Раціональна фармакотерапія*. 2007. № 1 (2). С. 12-17.
19. Циснецька А.В. Сучасні уяви про розвиток токсичного епідермального некролізу. *Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини*. 2019. № 3. С. 4-9.
20. Abe R., Shimizu T., Shibaki H., Nakaura H., Watanabe H., Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens – Jonson syndrome are induced by soluble fas ligand. *Am. J. Patol.*, 2003. No.162. P.1515-1520.
21. Chen C.B., Kuo K.I., Wang C.W. et al. Detecting Lesional Levels for Rapid Diagnosis of Cytotoxic T-lymphocyte-Mediated Bullous Skin Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. No. 9. P. 1327-1337.
22. Su S.-C., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., Dunant A. et al. Interleukin-15 is Associated with Severity and Mortality in Stevens–Jonson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2017. No. 137.P. 1065-1073.
23. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Jonson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Jun 16 2020. No. 9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595945/>.
24. Шнайдер С.А., Денисова М.Т. Герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема: клінічні особливості розвитку та перебігу. *Вісник стоматології*. 2018. № 3. С. 27-31.

25. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2000. No 115 (2). P. 149-153.
26. Das Lyell-Syndrome. Ed. O. Braun-Falco und H.J. Bandmann, Bern-Stuttgart, Wien Verlag Hans Huber. 1970. 177 p.
27. Rasmussen J.E. Toxic Epidermal Necrolysis. *Med. Clin. North Amer.* 1980. Vol. 64. No. 5. P. 901-920.
28. Ayangco L., Rogers R.S. Oral manifestation of erythema multiforme. *Dermatol. Clin.* 2003. No. 21. P. 198.
29. Lamoreux M., Sternbach M., Hsu T. Erythema multiforme. *Am. Fam. Physician.* 2006. Vol. 74. No. 11. P. 1883-1888.
30. 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. No. 88. P. 60-68.
31. Frants R., Huang S., Are A., Motaparthy K. Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A review of diagnosis and Management. *Medicina.* 2021. No. 57. P. 895. (<https://doi.org/10.3390/medicina57090895>). URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/9/895>.
32. Катілов О.В. Практичні рекомендації з діагностики та інтенсивної терапії синдрому Стивенса – Джонсона у дітей. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2014. № 4. С. 77-82. URL: <http://jpaic.aaukr.org/article/view/84670>.