

МЕХАНІЗМИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СТВЕНСА-ДЖОНСОНА ТА ТОКСИЧНОГО ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ

Д. В. Добрянський^{1,А,Е,Ф}, І. П. Тарченко^{1,Е}, Г. Л. Гуменюк^{2,3,Е,Ф}, А. О. Дорохова^{1,В,С,Е}, К. О. Кожевнікова^{1,В,С,Е},
А. І. Завацька^{1,В,С,Д}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

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

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті;
Ф – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія. 2022. № 4. С. 23–30*

Cited: *Asthma and allergy. 2022; 4, P. 23–30*

Резюме. У статті наведені сучасні дані щодо етіології, патогенезу, клінічної картини, діагностики та лікування синдрому Стивенса-Джонсона (ССД) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН). ССД та ТЕН є доволі рідкісними станами, однак з огляду на тяжкість їх перебігу, високу летальність та довгострокові негативні наслідки, необхідно не тільки чітко розуміти їх етіопатогенез, але й бути настороженим до наявного алергологічного анамнезу у пацієнта для своєчасної оцінки стану і встановлення діагнозу з проведенням в подальшому адекватної терапії. Поширеність даних захворювань становить від 0,4 до 1,4 випадків на мільйон осіб на рік, а загальна летальність від ССД та ТЕН — близько 20 %. Розвиток даних захворювань пов'язаний з генетичною схильністю системи людських лейкоцитарних антигенів (HLA-комплексом). Лікарські препарати найчастіше є тригерними факторами і відіграють важливу роль у ініціації цих захворювань, інші чинники, включаючи інфекції, також можуть суттєво впливати на ризик їх виникнення.

Сьогодні в світі для оцінки тяжкості ССД та ТЕН застосовується шкала тяжкості — SCORTEN. Загальні принципи ведення пацієнтів побудовані на мультидисциплінарному підході, ранній діагностиці, відміні вживання препаратів, які могли викликати ССД та ТЕН, а у випадках ССД / ТЕН, спричинених інфекціями, пацієнт отримує відповідне етіотропне лікування, спрямоване на ліквідацію інфекції. Алгоритм комплексного лікування має забезпечити: стабільність гемодинаміки, зменшення больового синдрому, дезінтоксикацію, місцеву терапію, боротьбу з супутніми інфекціями, застосування протизапальних і різноманітних імуноотропних засобів.

Ключові слова: синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, апоптоз, медикаментозна алергія, шкала SCORTEN.

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), також відомий як синдром Лайєлла, — це тяжкі імуніалергічні захворювання, які розвиваються у наслідок реакції гіперчутливості та характеризуються гострим запаленням шкіри та слизових оболонок з відшаруванням епідермісу, ураженням внутрішніх органів і тяжкою інтоксикацією [12].

Спочатку захворювання проявляються неспецифічними симптомами, «грипоподібною» продромальною фазою (нездужання, лихоманка), за якою виникають ураження шкіри і слизових оболонок (очей, порожнини рота і статевих органів) та інші симптоми ураження внутрішніх органів. Також важливу роль має ураження з утворенням бульозних елементів слизової оболонки носоглотки, стравоходу і статевих органів з подальшими ерозіями, а також вторинним розвитком стриктур [2]. Часто уражаються легені і печінка. Різниця між ССД, ССД / ТЕН перехресним синдромом і ТЕН визначається ступенем відшарування шкіри: ССД визначається як ураження

шкіри < 10 %, ТЕН визначається як ураження шкіри > 30 %, а ССД / ТЕН перехресний синдром визначається тоді, якщо спостерігають 10-30 % ураження шкіри. Діагноз різного ступеня епідермального некролізу ґрунтується на клінічній оцінці в поєднанні з відповідною гістопатологією [20].

Сьогодні в світі для оцінки тяжкості ССД / ТЕН застосовується шкала тяжкості токсичного епідермального некролізу (SCORTEN). Лікування пацієнтів ССД / ТЕН необхідно проводити у відділенні інтенсивної терапії або комбустіології [15, 16].

Епідеміологія

Незважаючи на те, що ці захворювання вважаються доволі рідкісними, проте вони характеризуються високою смертністю: від ССД — понад 10 %, а від ТЕН — до 30 %. Загальна летальність від ССД / ТЕН — близько 20 %. Поширеність цих захворювань від 0,4 до 1,4 випадків на мільйон осіб на рік. Ризик виникнення вищій у реципієнтів трансплантації кісткового мозку, у пацієнтів з ВІЛ, системним червоним вовчаком та з іншими тяжкими хронічними захворюваннями [12, 22, 29].

Етіологія

Хоча лікарські препарати найчастіше є тригерними факторами і відіграють важливу роль у розвитку цих захворювань, інші чинники, включаючи перш за все інфекції, також суттєво впливають на ризик їх виникнення. ССД / ТЕН можуть бути індуковані інфекційними захворюваннями, наприклад, вірусом Епштейна-Барр, ВІА, вірусом простого герпесу, цитомегаловірусом, вірусом Коксаки, вірусом гепатиту В, збудниками дифтерії, бруцельозу, мікоплазмової пневмонії, туляремії [16].

В останні роки було досліджено генетичну роль розвитку ССД / ТЕН, а саме зв'язок генетичних факторів з деякими медикаментами [12]. Генетична сприйнятливність була пов'язана з людським лейкоцитарним антигеном (HLA). Медикаментозні препарати, які можуть викликати ССД / ТЕН, можуть бути такими: антибіотики (на першому місці), алопуринол, нестероїдні протизапальні засоби та протиепілептичні препарати [12, 16, 22].

Аналізуючи літературні джерела, які описують клінічні випадки ССД / ТЕН, ми винесли в таблицю 1 основні препарати, які були тригерами у різних пацієнтів.

Патогенез

Патогенез ССД / ТЕН до кінця не з'ясований, але вважається Т-клітинно-опосередкованим розладом. Т-клітини активуються шляхом зв'язування молекул лікарських препаратів з рецепторами Т-клітин та антиген-презентуючих клітин (АПК) [3]. В даний час існують три гіпотези щодо активації Т-клітин: модель гаптену / прогаптену, концепція фармакологічної взаємодії та модель зміненого пептиду [16].

Модель гаптену / прогаптену

Більшість ліків та їх метаболітів є прогаптенами і не діють, як самі гаптени. Вони набувають імуногенності шляхом ковалентного зв'язування з білками-носіями (гаптеповим антигеном). Антигени гаптену утворюють комплекс з HLA в АПК і розпізнаються рецепторами Т-клітин. Ця стимуляція запускає специфічну для препарату активацію Т-клітин. У цій моделі антигенні препара-

ти ковалентно зв'язані з пептидами, представленими молекулами HLA до TCR (T-cell receptor, Т-клітинний рецептор) [7].

Концепція фармакологічної взаємодії

Деякі препарати можуть нековалентно зв'язуватися безпосередньо з HLA та / або TCR. До них відносяться, наприклад, ламотриджин, сульфаметоксазол та цефексим [32, 33].

Модель зміненого пептиду

Згідно з цією моделлю, препарат абакавір з високою специфічністю зв'язується з HLA-B 5701 білком, змінюючи форму і хімію антигензв'язуючої щілини, що в свою чергу змінює властивості ендогенних пептидів [19].

Відомо, що у рідині пухирів та епідермісі хворих було виявлено цитотоксичні CD8+ Т-клітини, а в дермі — CD4+ Т-клітини [21]. Також в епідермісі містилась велика кількість моноцитів, яка зростала з прогресуванням захворювання, та це, ймовірно, посилювало цитотоксичність CD8+ Т-клітин [42].

В літературних джерелах описано ряд речовин, які виділяють цитотоксичні CD8 + Т-клітини, природні кілери та моноцити. Вони в свою чергу запускають процеси загибелі клітин.

Опосередкований апоптоз клітин

Цитотоксичні CD8+ Т-клітини та природні кілери продукують FasL (білок, що належить до репресорів, цитокінів та бере участь у процесах апоптозу), який зв'язує Fas з клітинами-мішенями, зокрема кератиноцитами. Це запускає активацію каскаду реакцій, що призводять до загибелі клітин [11]. У пацієнтів з ССД / ТЕН були зафіксовані високі показники FasL у плазмі крові, проте не було встановлено чіткої кореляції між його рівнем та тяжкістю перебігу захворювання. Таким чином, збільшення FasL у крові може мати діагностичну значимість у пацієнтів з підозрою на ССД / ТЕН [4, 12].

Шлях перфорину-гранзиму

Після розпізнавання клітини-мішені цитотоксична CD8+ Т-клітина вивільняє перфорин та гранзим В. Перфорин, проникаючи у цитоплазматичну мембрану клі-

Таблиця 1. Найбільш поширені медикаментозні засоби, які викликають ССД / ТЕН

Фармакологічна група	Представники	Референси
Антибактеріальні препарати	- Сульфаніламід - Амінопеніциліни (амоксцилін) - Пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз (амоксциліну клавуланат) - Азаліди (азитроміцин) - Глікопептиди (ванкоміцин)	[23, 29]
Протисудомні препарати	- Карбамазепін - Фенітоїн - Ламотриджин - Оксарбазепін	[10, 17, 18, 39]
Противірагнічні препарати (інгібітори ксантинооксидази)	- Алопуринол	[20, 27]
Антиретровірусні препарати	- Невірапін - Абакавір	[28, 40]
Нестероїдні протизапальні засоби	- Диклофенак - Ібупрофен - Рофекоксіб, цефексим	[9, 10, 14, 30]
Антималарійні засоби	- Піриметамін	[30]

тини-мішені, утворює пору, через яку проникає гранзим В, який в свою чергу активує каспазу та запускає процес апоптозу [11].

Некроптоз

При ССД / ТЕН моноцити секретиують аннексин А1, який взаємодіє з формілпептидним рецептором 1 кератиноцитів та індукує утворення некротом [36]. Некроптоз відрізняється від апоптозу наявністю запального процесу під час запрограмованої смерті клітини, оскільки некроптичні клітини виділяють разом з пошкодженими молекулярними структурами прозапальні цитокіни. Це все відбувається внаслідок стимуляції ФНП-а [24]. Впливаючи на даний процес можливо суттєво прискорити процес одужання у пацієнтів з ССД / ТЕН [36].

Шлях грануліну

У рідині пухирів пацієнтів з ССД / ТЕН було виявлено також високі рівні грануліну, який є проапоптотичним білком і також виділяється цитотоксичними CD8+ Т-клітинами та натуральними кілерами. Він без прямого контакту між клітинами забезпечує опосередковану клітиною цитотоксичність [9, 16]. Було зафіксовано високі рівні грануліну у сироватці крові пацієнтів, що корелювало з тяжкістю їх стану. Отже, можливе використання грануліну, як діагностичного маркера ССД / ТЕН, але слід зауважити, що підвищення його рівнів описувалося і при інших реакціях гіперчутливості [35].

Клінічні ознаки та діагностика ССД / ТЕН

ССД / ТЕН, як правило, розвивається через 1–2 тижні після застосування тригерного препарату, але може і раніше. Розвитку характерної клінічної картини ССД / ТЕН передують продромальна фаза (48–72 год) гриппоподібного синдрому (лихоманка, дисфагія, кашель, шлунково-кишкові симптоми, міалгія) [6, 15, 26].

Для ССД / ТЕН характерні ураження слизових і шкірних покривів. Ураження слизової оболонки можуть з'являтися першими, оскільки переважно залучається багатошаровий плоский епітелій. На слизових оболонках порожнини ротоглотки, кон'юнктиви, а також на шкірі обличчя, тулуба і кінцівок виявляють гострий макулярний еритематозний висип, який швидко прогресує до бульозних елементів яскраво-червоного кольору, що потім проявляються ерозіями з тенденцією до злиття [1].

Характерною ознакою є болючість уражених і неуражених ділянок. На шкірі та слизових оболонках формуються поширені ерозії, можливе відшарування слизових оболонок дихальних шляхів, травного каналу, сечового міхура, уретри [5]. Розвиток шкірних уражень розвивається досить швидко, у важких випадках можливий поширений процес протягом 24 годин. Діагноз ССД / ТЕН є в основному клінічним, але повинен бути підтверджений гістологією біоптату шкіри. Гістологічні дослідження виявляють широко поширений некроз епідермісу, який охоплює всі шари [26].

Диференційний діагноз проводять з синдромом опшареної шкіри стафілококом, вульгарним набряком, лінійним бульозним дерматозом IgA, бульозним пемфігоїдом, синдромом токсичного шоку, хворобою Кавасаки та опіками різного генезу [6, 15].

Для прогнозування смертності від ССД / ТЕН у світі широко застосовується шкала тяжкості захворювання SCORTEN, результати використання якої слід оцінювати протягом перших 24 годин госпіталізації і ще раз на 3-й день. Шкала SCORTEN (таблиця 2) заснована на семи незалежних факторах ризику. Чим більше факторів ризику присутні у пацієнта, тим вище рівень смертності [15].

Таблиця 2. Шкала SCORTEN

Фактори ризику згідно шкали SCORTEN	
1. Вік старше 40 років	
2. ЧСС > 120 ударів за хвилину	
3. Наявність раку або гематологічних злоякісних новоутворень	
4. Зона відшарування епідермісу з площею поверхні тіла > 10 %	
5. Азот сечовини крові > 28 мг / дл (10 ммоль / л)	
6. Рівень глюкози в крові > 252 мг / дл (14 ммоль / л)	
7. Бікарбонат < 20 мекв / л	
Оцінка рівня смертності за шкалою SCORTEN	
Кількість факторів ризику	Рівень смертності %
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥5	90

В даний час шкала SCORTEN є найбільш часто використовуваною системою підрахунку балів. Окрім оцінки тяжкості клінічної картини, імплементація шкали в клінічну практику може допомогти лікарям у прийнятті рішень щодо подальшої тактики лікування. Хворі з балом 3 і більше повинні лікуватися у відділенні інтенсивної терапії [15].

Алгоритм лікування ССД / ТЕН

Загальні принципи ведення пацієнтів побудовані на мультидисциплінарному підході, ранній діагностиці, відміні вживання препаратів, які могли викликати ССД / ТЕН, а у випадках ССД / ТЕН, спричинених інфекціями, пацієнт має отримувати відповідне етіотропне лікування спрямоване на ліквідацію інфекції [2, 13].

Алгоритм комплексного лікування має забезпечити три основні цілі: забезпечення стабільності гемодинаміки, зменшення болювого синдрому та боротьбу з супутніми інфекціями. Також часто застосовують засоби, спрямовані на імунопатологічну природу цих захворювань, але на сьогоднішній день ця стратегія терапії не має одностайної підтримки серед фахівців [13].

Після відміни можливих тригерних препаратів першою лінією лікування є заміщення рідини та електролітів, корекція кислотно-лужного стану, регуляція метаболізму, знеболення та місцева обробка уражених ділянок [2, 13].

Заміщення рідини слід починати з кристалоїдів. Об'єм розчинів, який слід застосовувати у хворих, суперечливий. Більшість авторів для розрахунків використовують формулу Паркленда, як і у хворих на опіки. Застосовують розчин Рінгера, реосорбілакт в дозі 10 мл/кг/добу, що призводить до нормалізації гемодинамічних показників, зокрема збільшення фракції викиду. Слід зазначити, що в терапії хворих на ССД/ТЕН, як і хворих з опіками, необхідно уникати перенавантаження їх рідиною, тому що це може призводити до розвитку периферичного й абдомінального компартмент-синдрому та набряку легень [3].

Ураження ротоглотки можуть спричинити труднощі під час прийому їжі, пиття та можуть потребувати встановлення ентеральної трубки. Виникають високі харчові потреби внаслідок гіперметаболічної відповіді, яка пов'язана із ураженням значної площі поверхні шкіри [2]. Деякі автори пропонують за можливості уникати застосування назогастрального зонда через можливе потенційне залучення слизових оболонок шлунково-кишкового тракту із порушенням всмоктування поживних речовин, однак, це може бути єдиною альтернативою для годування хворих. За можливості необхідно проводити повноцінне парентеральне харчування [13].

Внаслідок ураження слизової оболонки дихальних шляхів для підтримання газообміну необхідно здійснювати неінвазивними методами вентиляції з метою уникнення додаткової травматизації. З цією метою можливе застосування засобів для покращення реології мокротиння: лазолван внутрішньовенно (у стаціонарі) та всередину або інгаляційно курсами, або інгаміст по 2 тижні при погіршенні відкашлювання. Для зменшення проявів бронхоспазму можна призначити беродуал інгаляційно, а для поліпшення відкашлювання — дихальна гімнастика щодня, масаж грудної клітки — курсами по 8–10 діб 3 рази на рік; інгаляції Лорде Гіаль (або 3 % NaCl) 1–2 рази/добу постійно щодня [3].

Як і для інших пацієнтів в термінальному стані, необхідно проводити адекватне знеболення, профілактику тромбозів та виразкування шлунка, а також профілактику та за необхідності лікування пролежнів і інфекцій.

Слід періодично проводити лабораторні аналізи, які характеризують стан внутрішніх органів, інтенсивність запалення, кислотно-лужну рівновагу, коагуляцію, електроліти та робити посіви біологічного матеріалу на наявність мікроорганізмів відповідно до клінічного перебігу. Це також стосується рентгенологічного та газометричного дослідження для оцінки респіраторних порушень [30].

Терапія антибіотиками повинна керуватися високою підозрою на інфекцію, мікробіологічними культурами та антибіотикограмою за винятком випадків, коли є лейкопенія. Інвазивні процедури слід звести до мінімуму та уникати травмування уражених ділянок [10].

Роль імунної системи в патогенезі ССД / ТЕН надихнула лікарів на широке застосування різних імуноотропних засобів. Фахівці рекомендують для лікування зазначених захворювань застосовувати системні глюкокортикостероїди, імуносупресори, плазмаферез та внутрішньовенний імуноглобулін людини [41].

Ефективність і доцільність протизапальної та імуносупресивної терапії може залежати від фази захворювання. Наприклад, у гострій фазі імуносупресивні методи лікування вважаються обґрунтованими, оскільки у пацієнта спостерігається надмірна запальна відповідь і «цитокіновий шторм». Однак у період, протягом якого розвивається масивне відшарування шкіри, потужне протизапальне та імуносупресивне лікування може збільшити ризик генералізації інфекції [10, 13].

Системні кортикостероїди

Оскільки ССД / ТЕН вважаються результатом імунної відповіді організму, то застосування системних кортикостероїдів сприяє її пригніченню. Вважається, що короткочасне застосування високих доз кортикостероїдів на ранніх стадіях ССД / ТЕН з адекватним місцевим лікуванням знижує смертність пацієнтів. Проте при цьому збільшується ризик розвитку інфекційних ускладнень [12, 37].

Внутрішньовенний імуноглобулін людини

Механізм його дії заснований на блокуванні рецептора CD95 клітинної поверхні (Fas), який індукує апоптоз кератиноцитів. Вважається, що застосування внутрішньовенного імуноглобуліну людини зменшує ускладнення ТЕН. Було виявлено, що раннє застосування внутрішньовенного імуноглобуліну людини в комбінації з кортикостероїдами суттєво знизило залучення очей до патологічного процесу ССД / ТЕН. Нещодавні мета-аналізи показали, що високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну людини (< 2 г / кг) сприятливо впливають на зменшення смертності від ССД / ТЕН [12, 31, 37].

Циклоспорин

Механізм його дії полягає у інгібуванні кальциневрину і зниженні активності Т-клітин. Він діє як імуносупресант. Це також може запобігти процесу апоптозу шляхом зниження регуляції ядерного фактору-кВ. Циклоспорин впливає на цитотоксичність, опосередковану Т-лімфоцитами, та інгібує FasL, ядерний фактор-кВ та ФНП-α [8].

Аналіз окремих клінічних випадків і мета-аналізи показали, що застосування циклоспорину знизило смертність у пацієнтів з ССД / ТЕН. Застосування циклоспорину суттєво прискорювало процеси реепітелізації уражених ділянок. Водночас циклоспорин має значну кіль-

кість важких побічних ефектів: лейкоенцефалопатія, нейтропенія, пневмонія та нефропатія [12, 25, 34].

Плазмаферез

Цей процес включає фільтрацію крові пацієнта, під час якого клітинний компонент відокремлюється, а плазма видаляється. Штучна плазма та альбумін додаються до відфільтрованих клітинних компонентів, а потім повторно переливаються назад пацієнту. Призначення плазмаферезу полягає у видаленні патогенних факторів, таких як тригерний лікарський засіб і його метаболіти, зменшення рівнів прозапальних цитокінів / хемокінів. Плазмаферез при застосовуванні у пацієнтів з ССД / ТЕН покращував стан пацієнтів і підвищував їх виживаність [37].

Інгібітори ФНП-а

При ураженні шкіри бульозна рідина містить високий рівень ФНП-а, з огляду на що описані випадки використання інгібіторів ФНП-а, таких як етанерцепт та інфліксимаб, і в окремих випадках при ССД / ТЕН їх застосування було ефективним. Однак недостатня кількість випадків їх ефективного застосування не дає достатнього підґрунтя для широкого застосування зазначених препаратів у терапії цих пацієнтів [30, 38].

Місцеве лікування

Місцевий догляд за ранами має важливе значення при лікуванні ССД / ТЕН. Пов'язка на рану для повторної епітелізації повинна зберігати фізіологічні умови, захищаючи рану і дозволяючи необмежені рухи [30].

Відшарований епідерміс слід видаляти під час седоанальгезії, уникаючи загальної анестезії та ендотрахеальної інтубації. Коли дерма неушкоджена, достатньо використання щоденних неадгезивних пов'язок для ран, що забезпечують асептичні умови [15].

Відкриті уражені ділянки слід обробляти антисептиками, використовуючи хлоргексидин, повідон-йод або нітрат срібла 0,5 %, і покривати парафіновою марлею, біологічними матеріалами, синтетичними замінниками шкіри або адсорбуючими пов'язками для шкіри [26]. Також для обробки шкіри та слизових оболонок можна використовувати Декасан®. Цей розчин поєднує антибактеріальний, протівірусний, десенсибілізуючий та протизапальний ефекти, а також є універсальним антисептиком для зовнішнього та внутрішньопорожнинного застосування.

Застосування розчинів, що містять сульфаніаміди, протипоказано через можливий вплив на патофізіологію синдрому і, крім того, можливість затримки реепітелізації [26].

Ускладнення та довгострокові наслідки

Близько 40 % пацієнтів з ССД / ТЕН мають залишкові та потенційно інвалідизуючі ураження. Понад 50 %

причин смертності від ССД / ТЕН складає сепсис, поширеними збудниками ТЕН-сепсису є *S. aureus* та *P. aeruginosa* [9]. Ураження очей може призвести до зрощення повік, виразки рогівки та подальшої сліпоти [1]. Залучення дихальних шляхів призводить до розвитку хронічного бронхіту, бронхоектазів, облітеруючого бронхіоліту, пневмонії або гострого респіраторного дистрес-синдрому. У подальшому може бути необхідність застосування інвазивної механічної вентиляції легень. Також може спостерігатися зменшення їх дифузійної здатності до оксиду вуглецю (DLCO) на 35-40 %, навіть у тих пацієнтів, хто не потребує механічної вентиляції [3]. Також можуть спостерігатися інші наслідки, такі як дисфагія, діарея, гепатит, стеноз стравоходу та сечовивідних шляхів, випадіння волосся, дистрофія нігтів, гіпо- або гіперпігментація шкіри [1, 15].

Прогноз

Тяжкість перебігу ССД / ТЕН залежить від таких факторів: вік пацієнта, тяжкі супутні захворювання, затримка у відміні тригерного препарату, одночасний прийом декількох препаратів, необхідність багаторазового переливання крові та час реепітелізації більше 9 днів. Також несприятливим прогностичним критерієм є нейтропенія [10].

Висновки

ССД та ТЕН є вкрай тяжкими захворюваннями, які переважно виникають внаслідок прийому фармакологічних препаратів у осіб з генетичною схильністю або на фоні інфекційних захворювань. Необхідно бути настороженим щодо ризику виникнення ССД / ТЕН у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом, супутніми хронічними захворюваннями, у тому числі коли є лише початкові їх прояви у вигляді неспецифічних симптомів, з «грипоподібною» продромальною фазою. Пацієнти з балом за шкалою SCORTEN 3 і більше повинні отримувати медичну допомогу у відділенні інтенсивної терапії або опіковому відділенні.

Першочерговим кроком у лікуванні ССД та ТЕН після уточнення анамнестичних даних є відміна прийому тригерного препарату. Лікування має бути спрямоване безпосередньо на патогенез даних станів, а саме рекомендовано комбінування терапевтичних підходів, що включає знеболення, місцеве лікування, адекватну інфузійну терапію, корекцію кислотно-лужного стану та електролітних порушень, а також застосування препаратів з імунотропними властивостями з урахуванням особливостей клінічного перебігу і фази захворювання та профілактику інфекційних ускладнень.

MECHANISMS OF ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION AND CONTEMPORARY APPROACH TO TREATMENT OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

D. V. Dobrianskyi¹, I. P. Tarchenko¹, G. L. Gumeniuk^{2,3}, A. O. Dorokhova¹, K. O. Kozhevnikova¹, A. I. Zavatska¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. This article contains descriptive data on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). SJS and TEN are relatively rare conditions, however, due to their severity, lethality and long-term negative consequences it is not only necessary to understand their etiopathogenesis clearly, but it's also crucial to be alert to the patient's allergic anamnesis for timely assessment of their condition and diagnosis with following adequate therapy. Prevalence of these diseases is from 0.4 to 1.4 cases per million persons per year, total lethality is approximately — 20 %. Development of these diseases is related to genetic predisposition of the human leukocyte antigen system (HLA). Medications are the most common triggers and play an important role in their onset, other factors, including infections, can also significantly affect the risk of their inception. In the present day, the SCORTEN scale is used to assess the severity of SJS and TEN. General principles of patients' curation are based on the multidisciplinary approach, early diagnosis, discontinuation of trigger medications that could possibly cause SJS and TEN. In case when SJS/TEN were caused by infections, patient receives appropriate etiotropic therapy to eliminate the infection. The complex treatment algorithm must ensure hemodynamic stability, pain reduction, detoxification, local treatment, elimination of concomitant infections, use of anti-inflammatory and various immunotropic agents.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, apoptosis, drug allergy, SCORTEN scale.

МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА

Д. В. Добрянский¹, И. П. Тарченко¹, Г. Л. Гуменюк^{2,3}, А. О. Дорохова¹, Е. А. Кожевникова¹, А. И. Завацкая¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

³Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. В статье описаны современные данные по этиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике и лечению синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). ССД и ТЭН являются довольно редкими состояниями, однако ввиду тяжести их течения, высокой летальности и долгосрочных негативных последствий необходимо не только четко понимать их этиопатогенез, но и быть настроенным к имеющемуся алергологическому анамнезу у пациента для своевременной оценки состояния и постановки диагноза, а в дальнейшем адекватной терапии. Распространенность данных заболеваний составляет от 0,4 до 1,4 случая на миллион человек в год, а общая летальность от ССД и ТЭН — около 20 %. Развитие данных заболеваний связано с генетической предрасположенностью системы человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA-комплексом). Лекарственные препараты чаще всего являются триггерными факторами и играют важную роль в инициации этих заболеваний, другие факторы, включая инфекции, также могут оказывать существенное влияние на риск их возникновения. Сегодня в мире для оценки тяжести ССД и ТЭН применяется шкала тяжести — SCORTEN. Общие принципы ведения пациентов построены на мультидисциплинарном подходе, ранней диагностике, отмене употребления препаратов, которые могли вызвать ССД и ТЭН, а в случаях ССД/ТЭН, вызванных инфекциями, пациент получает соответствующее этиотропное лечение, направленное на ликвидацию инфекции. Алгоритм комплексного лечения должен обеспечить: стабильность гемодинамики, уменьшение болевого синдрома, дезинтоксикацию, местную терапию, борьбу с сопутствующими инфекциями, применение противовоспалительных и разнообразных иммунотропных средств.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, апоптоз, медикаментозная аллергия, шкала SCORTEN.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владика АС, Рижко ПП, Воронцов ВМ, Подопрелов КО, Резник ББ. До проблеми лікування синдрому Лайєлла: питання дискусійного характеру. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2007;4:21–26.
2. Дитятковська ЄМ, Болтянський СВ, Рудейченко СВ, та ін. Ведення хворих з гострою токсико-алергічною реакцією: аналіз клінічного досвіду з наведенням тяжкого клінічного випадку. Астма та алергія. 2019;2:80–86. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-2-80-86.
3. Охотнікова ОМ, Ткачова ТМ, Андрійко АС, Кур'ян ІО. Віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці епізоду синдрому Лайєлла. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;3(115):69–78. doi 10.15574/SP.2021.115.69.
4. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. J Dermatol Sci. 2008;52(3):151–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.06.003>.
5. Atiyeh BS, Dham R, Yassin MF, El-Musa KA. Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment: A case report and review of the literature. Dermatol Surg. 2003;29:185–8. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29025.x>.

REFERENCES

1. Vladyka AS, Ryzhko PP, Vorontsov VM, Podopriev KO, Rieznyk BB. Problems in the treatment of Lyell's syndrome: discussible issue. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2007;4:21–26.
2. Dytiatkovska Ye, Boltianskyi S, Rudeichenko S, et al. Management of patients with acute — toxic-allergic reaction: analysis of clinical experience with presentation of a serious clinical case. Asthma and Allergy. 2019;2:80–86. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-2-80-86.
3. Okhotnikova OM, Tkachova TM, Andriiko AS, Kurian IO. Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 2021;3(115):69–78. doi 10.15574/SP.2021.115.69.
4. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. J Dermatol Sci. 2008;52(3):151–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.06.003>.
5. Atiyeh BS, Dham R, Yassin MF, El-Musa KA. Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment: A case report and review of the literature. Dermatol Surg. 2003;29:185–8. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29025.x>.

6. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome): A pathology for burn units. *Acta Med Port.* 2004;17:129–40.
7. Callan HE, Jenkins RE, Maggs JL, et al. Multiple adduction reactions of nitroso sulfamethoxazole with cysteinyl residues of peptides and proteins: Implications for hapten formation. *Chem Res Toxicol.* 2009;22(5):937–48. <https://doi.org/10.1021/tx900034r>.
8. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758–66. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13430>.
9. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343–50. DOI: 10.1038/nm.1884.
10. Devi K, et al. The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A study of 7 years. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2005;71(5):325. DOI: 10.4103/0378-6323.16782.
11. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
12. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; ExTEHsive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):730–738. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323–7. doi:10.1001/archderm.136.3.323.
14. Goldberg D, Panigrahi D, et al. A Case of Rofecoxib-Associated Stevens-Johnson syndrome With Corneal and Conjunctival Changes. *Cornea.* 2004;23(7):736–737. doi: 10.3889/oamjms.2018.148.
15. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39.
16. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1.
17. Hilas O, Charneski L. Lamotrigine induced steven johnson syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:273–275. DOI: 10.2146/ajhp060071.
18. Hun YF, Wu XT, et al. Phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome with negative HLA-B*1502 allele in mainland China: Two cases. *Elsevier seizure.* 2011;20:431–432. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.01.005.
19. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature.* 2012;486(7404):554–8.
20. Ke CH, Chung WH, Wen YH, et al. Cost-effectiveness Analysis for Genotyping Before Allopurinol Treatment to Prevent Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J Rheumatol.* 2017;44(6):835–43. DOI: 10.3889/jrheum.151476.
21. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000;119(1):225–30. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01119.x.
22. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):147–76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01119.x>.
23. Ling YF, Yang CH, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(10):1377–1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu126>.
24. Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med.* 2014;370(5):455–65. DOI: 10.1056/NEJMr1310050.
25. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):52–60. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>.
26. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010;36:152–63. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.06.213>.
27. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(2):99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
28. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568–79. DOI: 10.1056/NEJMoa0706135.
29. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35–44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>.
30. Nunes JM, Santareno S, Guerreiro L, Margalho AF. Lyell's Syndrome and Antimalarials: A Case Report and Clinical Review. *J Glob Infect Dis.* 2017;9(1):23–30. DOI: 10.4103/0974-777X.199994.
31. Pham CH, Gillenwater TJ, Nagengast E, et al. Combination therapy: Etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2019;45(7):1634–1638. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.12.018>.
32. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: The p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):301–5. DOI: 10.1097/00130832-200208000-00003.
33. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>.
34. Radenkova-Saeva J. A non fatal case of lyell's syndrome. *J IMAB.* 2008;1:18–20.
35. Saito N, Abe R, Yoshioka N, et al. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-
6. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome): A pathology for burn units. *Acta Med Port.* 2004;17:129–40.
7. Callan HE, Jenkins RE, Maggs JL, et al. Multiple adduction reactions of nitroso sulfamethoxazole with cysteinyl residues of peptides and proteins: Implications for hapten formation. *Chem Res Toxicol.* 2009;22(5):937–48. <https://doi.org/10.1021/tx900034r>.
8. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758–66. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13430>.
9. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343–50. DOI: 10.1038/nm.1884.
10. Devi K, et al. The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A study of 7 years. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2005;71(5):325. DOI: 10.4103/0378-6323.16782.
11. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
12. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; ExTEHsive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):730–738. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323–7. doi:10.1001/archderm.136.3.323.
14. Goldberg D, Panigrahi D, et al. A Case of Rofecoxib-Associated Stevens-Johnson syndrome With Corneal and Conjunctival Changes. *Cornea.* 2004;23(7):736–737. doi: 10.3889/oamjms.2018.148.
15. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39.
16. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1.
17. Hilas O, Charneski L. Lamotrigine induced steven johnson syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:273–275. DOI: 10.2146/ajhp060071.
18. Hun YF, Wu XT, et al. Phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome with negative HLA-B*1502 allele in mainland China: Two cases. *Elsevier seizure.* 2011;20:431–432. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.01.005.
19. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature.* 2012;486(7404):554–8.
20. Ke CH, Chung WH, Wen YH, et al. Cost-effectiveness Analysis for Genotyping Before Allopurinol Treatment to Prevent Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J Rheumatol.* 2017;44(6):835–43. DOI: 10.3889/jrheum.151476.
21. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000;119(1):225–30. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01119.x.
22. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):147–76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01119.x>.
23. Ling YF, Yang CH, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(10):1377–1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu126>.
24. Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med.* 2014;370(5):455–65. DOI: 10.1056/NEJMr1310050.
25. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):52–60. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>.
26. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010;36:152–63. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.06.213>.
27. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(2):99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
28. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568–79. DOI: 10.1056/NEJMoa0706135.
29. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35–44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>.
30. Nunes JM, Santareno S, Guerreiro L, Margalho AF. Lyell's Syndrome and Antimalarials: A Case Report and Clinical Review. *J Glob Infect Dis.* 2017;9(1):23–30. DOI: 10.4103/0974-777X.199994.
31. Pham CH, Gillenwater TJ, Nagengast E, et al. Combination therapy: Etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2019;45(7):1634–1638. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.12.018>.
32. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: The p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):301–5. DOI: 10.1097/00130832-200208000-00003.
33. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>.
34. Radenkova-Saeva J. A non fatal case of lyell's syndrome. *J IMAB.* 2008;1:18–20.
35. Saito N, Abe R, Yoshioka N, et al. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-

- induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):452–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10921.x>.
36. Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med.* 2014;6(245):245ra95. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008227.
 37. Schneider J, Cohen P. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Advances in Therapy.* 2017;34(6):1235–1244. DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y.
 38. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic Epidermal Necrolysis in a Child Successfully Treated with Infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):532–4. <https://doi.org/10.1111/pde.12029>.
 39. Sharma SR, Sharma N, Yeolekar ME. Oxcarbazepine-induced Stevens Johnson syndrome: A rare case report. *Indian Dermatol Online J.* 2011;2:13–5. DOI: 10.4103/2229-5178.79861.
 40. Singh H, et al. Nevirapine induced Stevens-Johnson syndrome in an HIV infected patient. *Indian Journal of Pharmacology.* 2011;43(1):84. DOI: 10.4103/0253-7613.75680.
 41. Trent JR, Fangchao M, Kerdel F, Fie S, French LE, Romanelli P, et al. Dose of intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Dermatol.* 2007;2:299–303. <https://doi.org/10.1159/000335627>.
 42. Tohyama M, Watanabe H, Murakami S, et al. Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):322–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10649.x>.

Відомості про авторів

Д. В. Добрянський*

к. мед. н., доцент,
кафедра внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»
вул. П. Запорозжя, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: ddoabr@meta.ua
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

І. П. Тарченко

к. мед. н., асистент,
кафедра внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»
вул. П. Запорозжя, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: shostka43@ukr.net
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2955-0201>

Г. Л. Гуменюк

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна;
Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології
захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Д-р мед. наук, професор
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

А. О. Дорохова

Старший лаборант
кафедра внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»
вул. П. Запорозжя, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: dorokhovaa@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6088>

К. О. Кожевнікова

Старший лаборант
кафедра внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3» вул. П. Запорозжя, 26, м. Київ, 02125,
Україна
Ел. адреса: katregina42@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6775-5545>

А. І. Завацька

Лікар-інтерн
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»,
вул. П. Запорозжя, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: Zavatskaja2169@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0998>

Information about authors

D. V. Dobrianskyi,

PhD, Associate professor,
Department of Internal Medicine № 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, 01025, Ukraine

I. P. Tarchenko

PhD,
Department of Internal Medicine № 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, 02125, Ukraine

G. L. Gumeniuk

Professor of phthysiology and pulmonology department
National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk;
Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung
Diseases, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F. G.
Yanovsky NAMS of Ukraine»,
Dr. Med. Sci, Professor.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

A. O. Dorokhova

Senior assistant
Department of Internal Medicine № 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, 02125, Ukraine

K. O. Kozhevnikova

Senior assistant
Department of Internal Medicine № 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, 02125, Ukraine

A. I. Zavatska

Intern-physician
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, 02125, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 15.11.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2022 р.