

Дюбкова Т.П.¹, Жерносек В.Ф.²

¹ Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь;

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Dyubkova T.P.¹, Zhernosek V.F.²

¹ Belarusian State University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Интенсивная терапия синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей

Intensive care of Stevens – Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis in children

Резюме

В статье обсуждаются вопросы интенсивной терапии в острую фазу синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза (ССД – ТЭН) у детей. Описаны основные виды терапевтических воздействий: создание микроклимата и стерильного микроокружения, организация питания, системное специфическое лечение, инфузионная терапия, антибиотикотерапия, лечение кожных повреждений. Представлены 4 группы средств специфической терапии ССД – ТЭН у детей: системные глюкокортикостероиды (пульс-терапия), внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах, моноклональные антитела против цитокинов, циклоспорин.

Ключевые слова: синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз, дети, интенсивная терапия, системное специфическое лечение, инфузионная терапия, антибиотикотерапия, лечение кожных повреждений.

Resume

Intensive care of Stevens – Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) in acute stage in children is discussed. The article describes main treatment modalities: the environmental temperature, sterile technique, nutritional supply, systemic specific therapy, monitor fluids, electrolytes and prevention of dehydration, antibiotics, skin lesion treatment. Four treatment modalities of systemic specific therapy of SJS/TEN are presented: pulsed corticosteroid treatment, high-dose intravenous immunoglobulins, TNF-antagonists, cyclosporine.

Keywords: Toxic epidermal necrolysis and Stevens – Johnson syndrome, children, intensive care, systemic specific therapy, infusion therapy, antibiotic therapy, skin lesions treatment.

Синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (известный в клинической практике как синдром Лайелла) представляют собой разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, различающиеся размерами площади отслоения эпидермиса и, соответственно, неодинаковым прогнозом и величиной риска летального исхода. Согласно современной номенклатуре терминов, оба заболевания объединяются в общую нозологию, описанную в зарубежной литературе под названием «Синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (ССД – ТЭН)».

Патогенез ССД – ТЭН до настоящего времени окончательно не установлен. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит массивный сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов [1–3]. Молекулярной основой апоптоза является деградация ДНК-хроматина, распадающегося на фрагменты. Вследствие апоптоза эпидермис отслаивается от дермы, что сопровождается характерной клинической симптоматикой. Некоторые авторы придают определяющее значение в патогенезе ССД – ТЭН цитотоксическим механизмам. Они рассматривают заболевание как специфическую реакцию гиперчувствительности к лекарственным средствам, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами [4–5]. Предполагается ведущая роль последних в индукции апоптоза кератиноцитов в начальной фазе болезни.

Выделяют 4 группы причин ССД – ТЭН у детей: 1) инфекции; 2) лекарственные средства; 3) аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования; 4) идиопатический ССД – ТЭН (развившийся без видимых причин). В подавляющем большинстве случаев (74–94%) роль пускового механизма в развитии болезни играют лекарственные средства и возбудители вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [6–8]. Многие патогенные микроорганизмы являются триггерами ССД – ТЭН у детей, но лидируют среди них вирусы. Описан синдром Стивенса – Джонсона, ассоциированный с герпетической инфекцией [9]. Установлена этиологическая роль в развитии ТЭН вируса иммунодефицита человека, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита А [10–11]. По другим данным, лидирующие позиции в качестве индуктора тяжелых кожных повреждений при ССД – ТЭН занимает микоплазма пневмонии [12, 13].

В развитии ССД – ТЭН, ассоциированного с лекарственными средствами, приоритетное место занимают сульфаниламиды, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего ко-тримоксазол, а также противосудорожные препараты фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин, за ними следуют нестероидные противовоспалительные средства, аллопуринол, некоторые антибиотики [14–17]. Лекарственно-индуцированный ССД – ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. Наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение нескольких первых недель от начала терапии. По наблюдениям V. Ngan et al. (2003), продромальный период лекарственно-индуцированного ТЭН может варьировать от 4 нед при приеме антибиотиков до 2 мес при применении противосудорожных средств [18]. К развитию ССД – ТЭН предрасполагает носительство аллельных вариантов генов, ассоциированных с неблагоприятным фармакологическим ответом на определен-

ные лекарственные средства. Так, благодаря фармакогенетическому тестированию стало известно, что носительство аллели HLA-B* 1502 ассоциировано с высоким риском развития карбамазепининдуцированного ССД – ТЭН у лиц азиатского происхождения, поэтому данный противосудорожный препарат им противопоказан [19].

В типичных случаях манифестации ССД – ТЭН предшествует картина острого респираторного заболевания с признаками поражения верхних дыхательных путей. Это гриппоподобный продромальный период, проявляющийся такими неспецифическими симптомами, как лихорадка, боли в горле, озноб, головная боль, недомогание. Иногда наблюдаются рвота и диарея. Кожа и слизистые оболочки поражаются внезапно. Период разгара (острая фаза) ССД – ТЭН манифестирует обычно фебрильной лихорадкой.

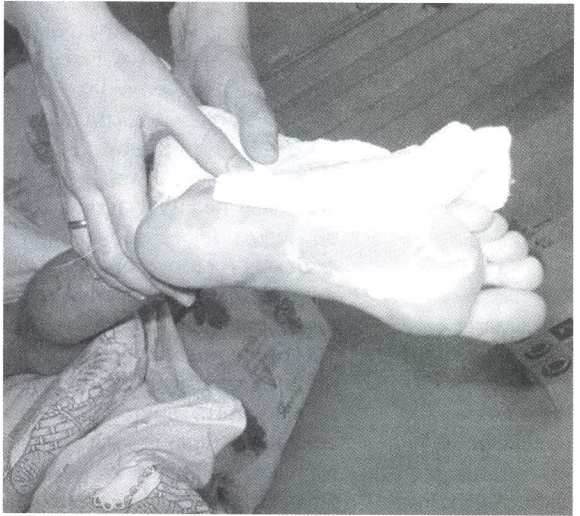
Клиническая картина ССД – ТЭН характеризуется более или менее распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождается выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском развития сепсиса. Основными критериями диагностики ССД – ТЭН являются размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах) плюс наличие пятен (за исключением ТЭН без пятен) или плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи [20]. Плоский атипичный мишеневидный элемент (внешне напоминает мишень для стрельбы) имеет только две зоны цвета и/или нечеткие контуры. Центральная зона ярко-красная, в ней часто располагается пузырь или пузырек, периферическая зона более светлая. В зависимости от размера площади отслоения эпидермиса выделяют следующие формы (клинические варианты) болезни:

- Синдром Стивенса – Джонсона («малая форма ТЭН»). Площадь отслоения эпидермиса менее 10% поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные или эритематозные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи.
- Промежуточная, или переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN). Площадь отслоения эпидермиса 10–30% поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы.
- Токсический эпидермальный некролиз. Выделяют ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен. При ТЭН с пятнами площадь отслоения эпидермиса более 30% поверхности тела плюс распространенные багрово-синюшные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи. При ТЭН без пятен площадь отслоения эпидермиса составляет более 10% поверхности тела (эпидермис отслаивается крупными пластами), пятна и мишеневидные элементы сыпи отсутствуют.

При ССД сыпь вначале располагается на лице, груди, в проксимальных отделах верхних конечностей, затем распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, половые органы, нижние конечности. На коже появляются отечные, резко ограниченные пятна или плоские папулы розово-красного цвета, возможна диффузная эритема. В течение нескольких часов на поверхности пятен или в центральной зоне атипичных мишеневидных элементов возникают пузырьки и пузыри,

заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Буллезные и везикулезные элементы могут располагаться на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках (рис. 1). Пузыри быстро вскрываются, дерма обнажается, и образуются обширные болезненные эрозии. Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, чаще всего естественных выходных отверстий: полости рта, глаз, мочеполовой системы, ануса. Классическая триада включает поражение глаз (конъюнктивит), половых органов (баланит, вульвовагинит), полости рта (стоматит). По тяжести и обширности эрозивное поражение слизистых оболочек при ССД часто выступает на первый план.

Манифестация ТЭН проявляется болезненными, жгучими кореподобными или багрово-синюшными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз,



а

б

Рис. 1
Пациент С., 6 лет 7 мес. Синдром Стивенса – Джонсона

а – множественные эрозии, покрытые корками, в области лба, спинки и крыльев носа, обеих щек, на ушной раковине справа, на шее. Множественные элементы сыпи на груди, животе, эрозии на месте вскрывшихся везикулезных и мелких буллезных элементов. Губы отечные, с трещинами, обильно покрыты геморрагическими корками. Кайма губ ярко-красная. Веки отечные, кожа их гиперемирована, с цианотичным оттенком. Выраженная инъекция сосудов склер;

б – обширная эрозия на месте лопнувшего пузыря на подошвенной поверхности правой стопы с обрывками эпидермиса по краям. Пузырь, заполненный серозным содержимым, на верхушке фаланги второго пальца стопы. Множественные элементы сыпи по задней поверхности правой голени.

быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация высыпаний – туловище (в проекции рукоятки грудины) и лицо, хотя они имеют распространенный характер и могут наблюдаться на ладонях и подошвах [3]. В течение нескольких часов (иногда – даже минут) после возникновения высыпаний начинается отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму, в результате чего образуются обширные болезненные эрозии. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к образованию плоских дряблых пузырей с фестончатыми очертаниями, наполненных серозной или серозно-геморрагической жидкостью. При малейшем надавливании на пузырь его размеры увеличиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии (симптом Асбо-Ханзена). После вскрытия пузырей образуется обширная мокнущая, резко болезненная эрозивная поверхность с обвисшими кусками эпидермиса по краям. Происходит пропотевание значительного количества жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в течение первой недели заболевания потери воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сутки. По внешнему виду поражение кожи на спине, животе, ягодицах, бедрах напоминает термический ожог II степени, а эпидермис выглядит как гофрированная бумага [3, 18]. При потягивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем, при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных между пузырями или эрозиями, также происходит отслоение эпидермиса (положительный феномен Никольского). Отслоившийся эпидермис сначала держится в виде сморщенной пленки на больших участках кожного покрова, затем легко смещается, оставляя болезненные кровоточащие эрозии. При ТЭН без пятен эпидермис отслаивается крупными пластами (рис. 2).

В патологический процесс при ТЭН вовлекаются слизистые оболочки многих внутренних органов. Поражение принимает генерализованный характер. Особенно страдают дыхательная система, глаза, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, поэтому пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду.

Основные принципы лечения

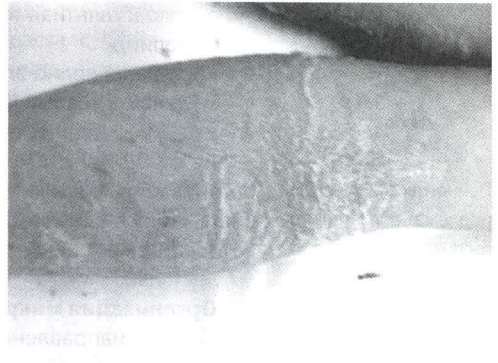
Все лекарственные средства, которые пациент принимал до манифестации ССД – ТЭН, подлежат немедленной отмене при развитии первых симптомов болезни. Общие подходы к лечению при ССД – ТЭН сходны с таковыми при термических ожогах. Однако воздействие термического фактора продолжается несколько секунд, а ССД – ТЭН прогрессирует, как правило, в течение нескольких дней после госпитализации. Хотя некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при ССД – ТЭН, площадь поражения кожного покрова в обоих случаях может быть значительной. Основные принципы ухода и лечения пациентов с ССД – ТЭН:

- постоянный контроль температуры окружающей среды;
- тщательный общий уход при строгом соблюдении правил асептики;

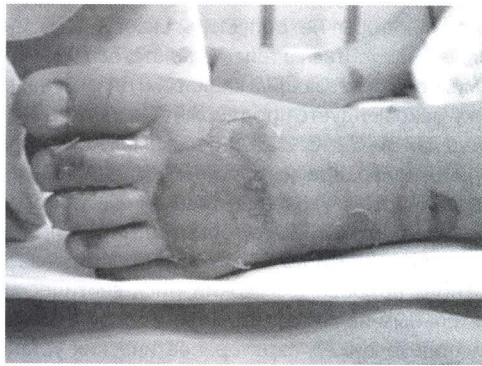
При ТЭН обычно преобладает поражение кожи. Однако возможны глубокие язвенно-некротические изменения и отслоение слизистых оболочек гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, уретры.



а



б



в

Рис. 2
Пациент К., 2 года 6 мес. Токсический эпидермальный некролиз

а – отслоение эпидермиса пластами на лице, груди, шее;

б – отслоение эпидермиса пластами в области локтевого сгиба и на внутренней поверхности левого предплечья;

в – обширные эрозии на тыле стопы и в области обоих голеностопных суставов.

- создание стерильного микроокружения;
- отказ от каких-либо прилипающих (адгезивных) материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками в период разгара болезни;
- обеспечение стабильного доступа к периферической вене вне зоны поражения кожи;
- организация раннего энтерального питания через назогастральный зонд с последующим переходом на самостоятельный прием пищи;
- профилактика стрессовой язвы желудочно-кишечного тракта;
- специфическая терапия (системные глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, моноклональные антитела против цитокинов, циклоспорин);

Пациенты с ССД – ТЭН подлежат обязательной госпитализации в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии (оптимально – в палаты для ожоговых больных).

- антикоагулянтная терапия (профилактика ДВС-синдрома и тромбозов);
- коррекция водно-электролитных нарушений;
- медикаментозный контроль боли и тревоги.

Все виды терапевтических воздействий, в которых нуждается пациент с ССД – ТЭН, могут быть сгруппированы следующим образом: организация микроклимата, стерильного микроокружения и питания, системное специфическое лечение, инфузионная терапия, антибиотикотерапия, местное лечение.

Организация микроклимата и общего ухода

Важным направлением в лечении является достижение требуемых параметров микроклимата и правильная организация общего ухода. Тактика ведения пациентов с ССД – ТЭН такая же, как при термических ожогах. Необходимо обеспечить максимально возможные стерильные условия, чтобы не допустить экзогенного инфицирования. Пациент должен находиться в теплой палате, оснащенной бактерицидными лампами, под согревающим каркасом. Для уменьшения потерь тепла через кожу рекомендуется поддерживать температуру окружающей среды в пределах 30–32 °С. С этой целью можно использовать также тепловые экраны, инфракрасные лампы и специальные кровати. Растворы для гигиенического ухода и антисептической обработки кожи и слизистых оболочек должны быть теплыми. Перед применением их рекомендуется подогревать до 35–38 °С [16]. Учитывая обширность поражения кожного покрова и высокий риск септических осложнений, предпочтительным является открытый способ лечения кожных повреждений с использованием аэротерапевтических установок, флюидизирующих кроватей «Клиниatron», палат с ламинарным потоком стерильного подогретого воздуха. В связи с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов необходимы своевременная интубация и искусственная вентиляция легких.

Организация питания

При обширном деструктивном повреждении слизистой оболочки полости рта и пищевода и невозможности приема пищи через рот показано парентеральное питание. По мере стабилизации процесса рекомендуется ранний переход на энтеральное питание. Доказано, что раннее энтеральное питание снижает риск стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, предотвращает бактериальную транслокацию и энтерогенное инфицирование, отягощающее прогноз ССД – ТЭН.

Суточная калорийность пищи рассчитывается исходя из потребности 30–35 ккал/кг/сут. Для предупреждения отрицательного азотистого баланса потребление белка должно составлять не менее 1,5 г/кг/сут, оптимально – 1,5–2,5 г/кг/сут. Дети весом менее 20 кг, находящиеся только на парентеральном питании, нуждаются в увеличении количества белка до 3,0–3,5 г/кг/сут.

Согласно ранее существовавшей точке зрения, уровень энергозатрат у детей с ССД – ТЭН такой же, как у пациентов с ожогами, поэтому потребность в энергии в течение суток должна быть практически одинаковой. В одной из недавно опубликованных работ Т. Mayes et al. (2008)

приводят результаты сравнительного исследования суточной потребности в энергии пациентов детского возраста с ССД – ТЭН и ожоговой травмой. Они отмечают, что потребность в энергии детей с ССД – ТЭН составляет приблизительно на 600 ккал/сут, или на 22% ниже по сравнению с пациентами, получившими ожоговую травму [21]. По мнению других авторов, для адекватной компенсации возросших энергозатрат и потерь белка при ССД – ТЭН суточное количество поступившей энергии должно составлять не менее 120% от должной (расчетной) величины основного обмена, отражающей базальный метаболизм, а поступление в организм белка – не менее 3 г/кг/сут [22].

Системная специфическая терапия

Основой специфической терапии ССД – ТЭН у детей до недавнего времени являлись системные глюкокортикостероиды. В последние годы успешность лечения ССД – ТЭН глюкокортикостероидными гормонами подвергается некоторыми исследователями сомнению [16, 23]. Несмотря на дискуссионный характер вопроса, вряд ли найдется сегодня врач, который решится оставить ребенка с этой тяжелейшей патологией без системных глюкокортикостероидов. При раннем применении могут быть эффективны сверхвысокие дозы гормонов, вводимые в течение короткого промежутка времени (пульс-терапия) [24, 25]. Классическая схема предусматривает введение метилпреднизолона в дозе 10–30 мг/кг/сут внутривенно в течение трех дней подряд.

Отсутствие эффекта пульс-терапии глюкокортикостероидами диктует необходимость введения внутривенных иммуноглобулинов в высоких дозах. Их применение при ССД – ТЭН обоснованно, исходя из современных представлений о патогенезе заболевания. Внутривенные иммуноглобулины, содержащие естественные анти-Fas-антитела, способны прервать патологический процесс у большинства пациентов с ССД – ТЭН в течение первых двух суток после введения. Описан опыт успешной монотерапии ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами, однако нужны дальнейшие контролируемые исследования. Существуют различные схемы лечения детей с ССД – ТЭН внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах. Большинство исследователей признают эффективной и безопасной дозу 0,5–1,0 г/кг/сут, вводимую в течение трех дней подряд (средняя суммарная доза – 3 г/кг) [26].

В качестве альтернативы системным глюкокортикостероидам при ССД – ТЭН недавно предложен иммуносупрессор циклоспорин.

Таблица 1

Антибиотики, рекомендуемые при септических осложнениях ССД – ТЭН у детей в зависимости от результатов бактериологического исследования [29, с изменениями]

Результаты бактериологического исследования	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики / варианты комбинаций
Метициллинорезистентный стафилококк	ванкомицин линезолид	тейкопланин левофлоксацин
Грамотрицательная микрофлора	гентамицин цефтазидим	цефоперазон + сульбактам имипенем или меропенем пиперациллин + тазобактам, амикацин

Отсутствие унифицированных рекомендаций по лечению ССД – ТЭН у детей, дискуссионность вопросов, касающихся эффективности определенных групп лекарственных средств, обуславливают необходимость дальнейших исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Известны случаи успешной монотерапии ССД – ТЭН циклоспорином, однако требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования. В настоящее время циклоспорин применяется в основном как дополнение к специфической терапии кортикостероидами и внутривенными иммуноглобулинами при прогрессировании симптомов ССД – ТЭН. Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина для детей составляет 3,0–5,0 мг/кг/сут.

Активно изучается клиническая эффективность моноклональных антител к Fas-рецепторам (анти-Fas) и моноклональных антител против цитокинов (анти-ФНО) при ССД – ТЭН как у взрослых, так и у детей. Имеются данные о применении инфликсимаба у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом, но они ограничены [27, 28].

Системные глюкокортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) могут назначаться при ССД – ТЭН в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами системной специфической терапии. Данных о преимуществах определенной комбинации пока нет.

Наряду с системной специфической терапией при ССД – ТЭН необходимы коррекция водно-электролитных нарушений, лечение ДВС- и болевого синдромов, борьба с вторичной бактериальной инфекцией, местное лечение деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек.

Антибиотикотерапия

Эмпирическая стартовая антибиотикотерапия должна включать комбинацию по меньшей мере двух антибиотиков: одного – с антистафилококковой активностью, другого – эффективного в отношении грамотрицательной микрофлоры. При значительной площади эксфолиации, превышающей 30% поверхности тела, оптимальной является комбинация трех антибиотиков, активных в отношении грамположительной, грамотрицательной и анаэробной микрофлоры. Если антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются причиной развития ССД – ТЭН, препаратами выбора в отношении грамположительной флоры являются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота). При ССД – ТЭН, индуцированном антибиотиками пенициллинового ряда или цефалоспоринами, в качестве альтернативы ингибиторзащищенным аминопенициллинам рекомендуется азитромицин. При выявлении метициллинорезистентного стафилококка антибиотиками выбора являются ванкомицин и линезолид, при обнаружении грамотрицательной флоры – гентамицин или цефалоспорины третьего поколения, например, цефтазидим (табл. 1).

Антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью, располагаются в порядке предпочтения следующим образом: ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин.

Инфузионная терапия

Основная цель инфузионной терапии – восстановление потерь воды, белка и электролитов для поддержания адекватной перфузии жизненно важных органов. Восполнение объема жидкости, теряемой в результате экссудации и испарения с обширной раневой поверхности

кожи и слизистых оболочек, а также перспирационных потерь осуществляется, как у ожоговых больных. Перед началом инфузионной терапии необходимо решить следующие задачи: 1) рассчитать суточное количество вводимой жидкости; 2) определить состав инфузионных сред и распределение их в течение суток; 3) осуществить выбор стартового раствора; 4) обозначить условия проведения инфузионной терапии; 5) обеспечить контроль инфузионной терапии.

Расчет суточного объема жидкости. Существуют различные схемы расчета суточного объема жидкости для пациентов с ожогами. Программы инфузионной терапии для детей с ССД – ТЭН разрабатываются на основе этих схем. Следует, однако, заметить, что любые формулы и схемы определяют лишь общую стратегию инфузионной терапии. Лечение пациентов с ССД – ТЭН требует строго индивидуального подхода и коррекции нарушений, выявленных в процессе динамического наблюдения.

Ниже представлены два основных способа расчета суточного объема жидкости для внутривенной инфузии, изложенные в зарубежной литературе.

1. Расчетное количество жидкости и электролитов (в качестве стандарта используется Рингера лактат), необходимых пациентам с ожогами для возмещения потерь в течение первых 24 ч, определяется по формуле Паркланда.

Формула Паркланда:

$$V = 4 \text{ мл/кг массы тела} \times S,$$

где V – объем вводимой жидкости в сутки;

S – площадь ожоговой поверхности (в процентах), определяемая по «правилу девяток».

Объем жидкости возмещения обезвоживания для пациентов с ТЭН составляет $\frac{3}{4}$ от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого количества жидкости вводится в течение первых 8 ч, другая половина – в течение последующих 16 ч.

Объем жидкости поддержания включает перспирационные потери (лихорадка, учащенное дыхание и др.) и суточный диурез (более чем 1000–1500 мл/сут). При ССД – ТЭН баланс жидкости поддержания соответствует суточному количеству выделенной мочи плюс 500 мл [30].

Некоторые специалисты считают, что стандартная формула Паркланда недооценивает потребность организма ребенка в жидкости при ожогах. Это обусловлено значительными возрастными различиями размеров площади поверхности тела на единицу его массы. Чем меньше возраст ребенка, тем большая площадь поверхности тела приходится на 1 кг массы тела. Так, у детей первых 3 лет жизни соотношение площади поверхности тела и массы тела составляет 400–700 см²/кг, у детей старше 3 лет – от 300 до 400 см²/кг. У взрослого человека на 1 кг массы тела приходится площадь поверхности тела, равная 200 см². Следовательно, соотношение площади поверхности тела и массы тела у детей в 2–3 раза больше, чем у взрослых. Это обуславливает вдвое большие

потери тепла, жидкости и электролитов при ожогах у детей по сравнению со взрослыми. Более точный расчет суточного объема жидкости и электролитов при ожогах и, соответственно, при ССД – ТЭН у детей может быть произведен при учете площади поверхности тела, которая определяется по номограмме.

2. Суточный объем жидкости при ожогах состоит из объема жидкости возмещения обезвоживания и объема жидкости поддержания, который включает также потери, учтенные или полученные при оценке состояния пациента [31].

Объем жидкости возмещения обезвоживания рассчитывается по формуле Паркланда. Для пациентов с ТЭН он составляет $\frac{3}{4}$ от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого количества жидкости вводится в течение первых 8 ч, другая половина – в течение последующих 16 ч.

Объем жидкости поддержания равен возрастной физиологической потребности и составляет 1500–1800 мл/м² поверхности тела пациента. Он включает также перспирационные потери, объем выделенной мочи и продолжающиеся патологические потери.

Перспирационные потери составляют приблизительно 500 мл/м² поверхности тела. Они повышаются при лихорадке и требуют коррекции из расчета 10 мл/кг/сут жидкости на каждый 1° выше нормы (37 °С) при длительности более 6 ч.

При одышке возмещение перспирационных потерь производится из расчета 15 мл/кг/сут жидкости на каждые 20 дыхательных движений выше возрастной нормы.

Суточный диурез учитывается как суммарный объем мочи, выделяемый по катетеру ежечасно (почасовой диурез) в течение 24 ч. Данные о почасовом диурезе заносятся в протокол инфузионной терапии и являются одним из критериев контроля ее эффективности. Объем суточной мочи в норме составляет у детей первого года жизни 1300 мл/м² поверхности тела (приблизительно 60–70 мл/кг), у детей 2–6 лет – 1200 мл/м² (около 50 мл/кг), у детей старше 6 лет – 1000 мл/м² (около 35 мл/кг).

Продолжающиеся патологические потери включают объем жидкости и электролитов, теряемых ребенком с ССД – ТЭН при рвоте и жидком стуле в результате поражения желудочно-кишечного тракта. Для их коррекции вводится жидкость из расчета 20 мл/кг/сут (по некоторым данным – от 25 до 50 мл/кг/сут). При жидком стуле теряется примерно одинаковое количество ионов натрия, калия и хлора (по 40 ммоль на 1 л кишечного содержимого). При рвоте эти потери возрастают (приблизительно 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора на 1 л желудочного содержимого) [31]. При парезе кишечника коррекция патологических потерь производится из расчета 20–40 мл/кг/сут.

Текущие расчеты для поддержания баланса вводимой и теряемой жидкости пациентам с ССД – ТЭН производятся на основании протоколов инфузионной терапии.

Состав инфузионных сред и распределение их в течение суток.

Оптимальным вариантом инфузионной терапии ССД – ТЭН в течение первых 8 ч следует считать безколлоидную схему. В этот период предпочтение отдают изотоническим растворам электролитов (0,9%-й раствор натрия хлорида, Рингера лактат). По показаниям вводят 10%-й

раствор глюкозы в сочетании с растворами 5-атомных сахаров (ксилит, рибоза) в соотношении 1:3 (при их отсутствии вводят 5%-й раствор глюкозы). Объем растворов сахаров должен составлять приблизительно 25% общего объема вводимой жидкости.

Через 8 ч от начала инфузионной терапии в схему включают нативные коллоиды в дозе 20 мл/кг/сут. Рекомендуется соотношение 1:4 между коллоидными и безколлоидными растворами. Следовательно, на 1 л растворов, вводимых внутривенно, 200–250 мл приходится на коллоидные растворы (нативная плазма, 10–20%-й раствор альбумина).

Выбор стартового раствора. Для стартовой регидратации при ССД–ТЭН рекомендуются изотонические растворы электролитов, которые вводят путем внутривенной инфузии (0,9%-й раствор натрия хлорида, Рингера лактат и др.) [29, 30].

Условия проведения инфузионной терапии. Проведение инфузионной терапии при ССД – ТЭН требует соблюдения «правила четырех катетеров»: катетер в центральной вене (или доступ к 1–2 периферическим венам), мочевого катетер, назогастральный (энтеральный) зонд, катетер в носоглотке. Мочевой катетер необходим для учета почасового диуреза и оценки достаточности объема вводимой жидкости. Назогастральный зонд вводят для профилактики аспирации желудочного содержимого и учета текущих патологических потерь. По мере стабилизации состояния пациента он обеспечивает также возможность частичного энтерального возмещения жидкости и питания. Катетер в носоглотке предназначен для оксигенотерапии.

Контроль инфузионной терапии. Инфузионную терапию проводят под непрерывным контролем основных показателей центральной и периферической гемодинамики. Необходим постоянный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, центрально-венозного давления, почасового диуреза. У детей с массой тела до 30 кг диурез должен составлять не менее 1 мл/кг/ч, у пациентов с массой более 30 кг – от 30 до 50 мл/ч.

Важное значение имеет определение уровня гипоксии (чрезкожная пульсоксиметрия, показатели газов артериальной крови и транспорта кислорода) на фоне мониторинга объема циркулирующей крови, давления заклинивания легочных капилляров, общего периферического сосудистого сопротивления. Полученные результаты требуют адекватной коррекции и строгой индивидуализации программ инфузионной терапии.

Каждые 3 ч необходимо определять уровень гликемии, по показаниям проводят ежечасный контроль содержания глюкозы в крови. Гипергликемия (более 14 ммоль/л) является неблагоприятным прогностическим признаком ССД – ТЭН [32].

Для контроля эффективности инфузионной терапии следует использовать также такие динамические показатели, как уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, коррелирующие со степенью выраженности гиповолемии. При точном расчете и правильно организованной инфузионной терапии объем жидкости и электролитов, введенных в течение первых 8 ч, примерно соответствует объему перелитой жидкости за последующие 16 ч первых суток. Раннее повышение уровня мочевины, являющееся неблагоприятным прогностическим

признаком ССД – ТЭН, свидетельствует о недостаточном объеме инфузионной терапии.

Критериями адекватности инфузионной терапии являются: а) нормализация гематокрита (тенденция к умеренной гемодилюции); б) нормализация показателей центральной гемодинамики (сердечный выброс) и общего периферического сосудистого сопротивления; в) поддержание в пределах нормы уровня электролитов, показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови.

Местное лечение

Возможны два подхода к местной терапии кожных повреждений при ССД – ТЭН: консервативный и хирургический. При консервативной тактике отслоившийся эпидермис не удаляют, а оставляют на месте повреждения [16]. Хирургическая тактика предусматривает большую хирургическую обработку с удалением отслоившегося эпидермиса и очищением десквамированных участков, выполняемую под общей анестезией через несколько часов после госпитализации пациента [25, 29]. После этого применяют биологические кожные покрытия (трупные аллогенные трансплантаты, культивированные человеческие аллогенные или аутогенные покрытия). В клинической практике исследованы и апробированы такие биологические повязки, как Apligraf, Biobrane, TransCyte (фибробласты новорожденного человека, культивированные на нейлоновой сетке) и др. [33]. Доказана их эффективность при обширных дефектах кожного покрова. Кожные трансплантаты активируют эпителизацию, ускоряют заживление ран и сокращают сроки лечения пациентов.

Для ежедневного туалета и орошения пораженных участков кожи используют 0,5%-й раствор нитрата серебра, 0,05%-й раствор хлоргексидина, 0,01%-й раствор мирамистина, раствор перманганата калия (1:10 000). Хлоргексидина биглюконат является антисептиком выбора для лечения и профилактики септических осложнений вследствие обширной эксфолиации эпидермиса при ССД – ТЭН. Его применяют на поврежденные участки кожи в виде орошений и аппликаций (наносят на тампоне 5–10 мл 0,05%-го раствора антисептика с экспозицией 1–3 мин 2–3 раза в сутки). V. Ngan et A. Oakley (2003) рекомендуют отказаться от местного применения при ССД – ТЭН сульфадиазина серебра в виде 1%-го гидрофильного крема, широко используемого в настоящее время в комбустиологии [18]. Это обусловлено принадлежностью препарата к группе сульфаниламидов, применение которых ассоциируется с высоким риском развития ССД – ТЭН.

Основой лечения конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов при ССД – ТЭН являются растворы антибиотиков для местного применения и противовоспалительные средства, прежде всего – топические глюкокортикостероиды, а также циклоспорин. В острой фазе глазные капли (растворы антибиотиков, топических глюкокортикостероидов, изотонический раствор хлорида натрия и др.) рекомендуется инстиллировать в конъюнктивальный мешок каждого глаза по 2 капли каждые 1–2 ч. Предпочтение следует отдавать современным антибактериальным средствам с широким спектром действия (форхинолоны, аминогликозиды, макролиды). Для достижения максимального эффекта счи-

тают целесообразным сочетание двух антибиотиков различных групп, например, офлоксацина и тобрамицина [34]. По мере стихания воспалительных явлений кратность инстилляций уменьшают до 4–6 раз в сутки.

Для полосканий и обработки полости рта рекомендуются антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры: 0,01%-й раствор мирамистина, 0,02–0,05%-ные растворы хлоргексидина. Они применяются не менее 4 раз в сутки. Для местного обезболивания при обширном поражении слизистой оболочки полости рта рекомендуются топические анестетики [29].

Антисептическую обработку мочеполовых органов, направленную на профилактику бактериальных осложнений, производят несколько раз в день. С этой целью используются активные местные антисептики (мирамистин, хлоргексидин), обладающие широким спектром антимикробного действия.

Прогноз ССД – ТЭН

Для прогноза ТЭН у взрослых пациентов разработана шкала тяжести болезни SCORTEN, включающая 7 независимых признаков, или предикторов летального исхода (табл. 2).

Каждый предиктор оценивается в один балл. Основу шкалы SCORTEN составляет алгебраическая сумма индивидуальных баллов (от 0–1 до ≥ 5). С помощью методов математической статистики для каждого значения суммы баллов определена частота летального исхода ТЭН и ее доверительный интервал. Шкала SCORTEN позволяет с 95%-й вероятностью прогнозировать исход болезни в течение первых 5 сут с момента госпитализации. Шкала демонстрирует наибольшую прогностическую ценность на 3-й день с момента манифестации ССД – ТЭН.

В зависимости от суммы баллов (предикторов) по шкале SCORTEN частота летального исхода ТЭН варьируется в значительных пределах (табл. 3). Так, наличие одного предиктора (один балл) определяет неблагоприятный исход ТЭН у 3,2% взрослых пациентов. При сочетании 5 предикторов (сумма 5 и более баллов по шкале SCORTEN) летальный

Таблица 2
Предикторы летального исхода ТЭН (шкала тяжести болезни SCORTEN) у взрослых пациентов [32]

№ п/п	Признак	Параметр	Индивидуальный балл	Сумма баллов (SCORTEN)
1	Возраст	>40 лет	1	0–1
2	Наличие злокачественных новообразований	Да	1	2
3	Частота сердечных сокращений	>120 в 1 мин	1	3
4	Первоначальная площадь отслоения эпидермиса	>10%	1	4
5	Уровень мочевины в крови	>10 ммоль/л	1	≥ 5
6	Уровень глюкозы в крови	>14 ммоль/л	1	–
7	Уровень стандартного бикарбоната крови (SB)	<20 ммоль/л	1	–

Таблица 3
Частота летального исхода ТЭН, ассоциированного с тяжестью болезни по шкале SCORTEN, у взрослых пациентов [32]

Сумма баллов (предикторов)	Частота летального исхода, %	95%-й доверительный интервал
SCORTEN 0–1	3,2	0,1–16,7
SCORTEN 2	12,1	5,4–22,5
SCORTEN 3	35,3	19,8–53,5
SCORTEN 4	58,3	36,6–77,9
SCORTEN \geq 5	90,0	55,5–99,8

исход наблюдается у 90,0% пациентов (нижняя доверительная граница доверительного интервала – 55,5%, верхняя – 99,8%).

По мнению S.D. Imahara et al. (2006), шкала SCORTEN переоценивает риск летального исхода ТЭН у взрослых при строгом соблюдении стандартного протокола лечения [35]. Последнее слово в этих разногласиях остается за J. Schneck et al. (2008), опубликовавшими результаты изучения влияния способа лечения на исход ССД – ТЭН у пациентов, включенных в проспективное многоцентровое европейское исследование [36]. Авторы утверждают, что никакой способ лечения не может быть принят в качестве стандарта терапии ССД – ТЭН, т.к. не обладает преимуществами с позиций доказательной медицины. По мнению ученых, ни внутривенные иммуноглобулины, ни системные глюкокортикостероиды не оказывают такого существенного влияния на исход ССД – ТЭН и смертность пациентов, как рационально организованный общий уход.

В то же время T. Harr et al. (2010) подчеркивают необходимость незамедлительной интенсификации объема и характера фармакотерапии ТЭН при наличии у пациента 3 и более предикторов летального исхода по шкале SCORTEN [1]. По мнению авторов, в некоторых случаях дополнительные неотложные лечебные мероприятия могут предотвратить фатальный исход ССД – ТЭН.

Следует отметить, что валидизация шкалы SCORTEN для прогноза летального исхода ТЭН у детей отсутствует. Адаптация англоязычной версии шкалы SCORTEN до настоящего времени не проводилась.

Летальность

Летальность при ССД колеблется в пределах 1–3%, по некоторым данным, верхняя граница приближается к 5%. Среди пациентов с ТЭН она возрастает до 30–35%, а в некоторых случаях может достигать даже 50% [16, 37, 38]. Основная причина смерти – сепсис, второе место занимают гиповолемия и полиорганная недостаточность [39]. При переходной форме между ССД и ТЭН (overlap SJS – TEN) летальность колеблется в пределах 10–15%. У детей ССД – ТЭН ассоциируется с более низкой смертностью и более быстрыми сроками реэпителизации кожного покрова по сравнению со взрослыми пациентами.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Harr, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome / T. Harr, L.E. French // *Orph. J. Rare Dis.* [Электронный ресурс]. – 2010. – Vol. 5. – Режим доступа: <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>. – Дата доступа: 05.02.2013.
2. Chen, J. Toxic epidermal necrolysis / J. Chen // *Proceeding of UCLA Healthcare* [Электронный ресурс]. – 2011. – Vol. 15. – Режим доступа: <http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/download.php?fileid=589>. – Дата доступа: 12.08.2012.
3. Gerull, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review / R. Gerull, M. Nelle, T. Schaible // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1521–1532.
4. Le Cleach, L. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors / L. Le Cleach [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119. – P. 225–230.
5. Nassif, A. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells / A. Nassif [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1209–1215.
6. Guillaume, J.C. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) / J.C. Guillaume // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 123. – P. 1166–1170.
7. Roujeau, J.C. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J.C. Roujeau [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1600–1607.
8. Teo, L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options / L. Teo [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 29–33.
9. Golden, H.E. Stevens-Johnson syndrome associated with herpes simplex virus / H.E. Golden // *Arch. Intern. Med.* [Электронный ресурс]. – 1993. – Vol. 153, № 11. – Режим доступа: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=617385>. – Дата доступа: 12.08.2012.
10. Werblowsky-Constantini, N. Toxic epidermal necrolysis associated with acute cholestatic viral hepatitis A / N. Werblowsky-Constantini [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 11. – P. 691–693.
11. Rotunda, A. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications / A. Rotunda [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2003. – Vol. 83. – P. 1–9.
12. Mulvey, J.M. Mycoplasma pneumoniae associated with Stevens-Johnson syndrome / J.M. Mulvey [et al.] // *Anaesth. Intensive Care.* – 2007. – Vol. 35. – P. 414–417.
13. Fournier, S. Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection / S. Fournier [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 14, № 6. – P. 558–559.
14. Levi, N. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis / N. Levi [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. e297–e304.
15. Mockenhaupt, M. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, № 10. – P. 2234–2240.
16. Ghislain, P.D. Treatment of severe drug reaction: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome / P.D. Ghislain, J.C. Roujeau // *Dermatol. Online J.* [Электронный ресурс]. – 2002. – Vol. 8, № 1. – Режим доступа: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>. – Дата доступа: 05.02.2010.
17. Mockenhaupt, M. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics / M. Mockenhaupt // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1134–1138.
18. Ngan, V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / V. Ngan, A. Oakley // *DermNet NZ* [Электронный ресурс]. – 2003, updated by D. Dyall-Smith in 2009. – Режим доступа: <http://www.dermnetnz.org/reactions/sjs-ten.html>. – Дата доступа: 06.02.2011.
19. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие / Д.А. Сычев [и др.]; под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
20. Bastuji-Garin, S. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme / S. Bastuji-Garin [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129. – P. 92–96.

21. Mayes, T. Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Mayes [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 23. – P. 547–550.
22. Prelack, K. Energy and protein provisions for thermally injured children revisited: An outcome-based approach for determining requirements / K. Prelack [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18. – P. 177–181.
23. Halebian, P.H. Improved bum center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids / P.H. Halebian [et al.] // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. – P. 503–512.
24. Tripathi, A. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases / A. Tripathi [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2000. – Vol. 21. – P. 101–105.
25. Spies, M. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children / M. Spies [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108, N 5. – P. 1162–1168.
26. Metry, D.W. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature / D.W. Metry, P. Jung, M.L. Levy // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112, № 6 (Pt. 1). – P. 1430–1436.
27. Al-Shouli, S. Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab / S. Al-Shouli [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85. – P. 534–535.
28. Wojtkiewicz, A. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis / A. Wojtkiewicz [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2008. – Vol. 88. – P. 420–421.
29. Cohen, V. Toxic epidermal necrolysis / V. Cohen, S.P. Jellinek, R.A. Schwartz // *eMedicine World Medical Library.* – [Электронный ресурс]. – 2011, last updated September, 15. – Режим доступа: <http://www.emedicine.medscape.com/article/229698-clinical>. – Дата доступа : 25.04.2012.
30. Sharma, V.K. Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) / V.K. Sharma [et al.] // *IADVL News.* – 2006. – Vol. 2. – P. 89–93.
31. Штайнигер, У. Неотложные состояния у детей: пер. с нем. / У. Штайнигер, К.Э. фон Мюлендаль. – Минск: Медтраст, 1996. – 512 с.
32. Bastuji-Garin, S. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis / S. Bastuji-Garin [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – P. 149–153.
33. Boorboor, P. Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients / P. Boorboor [et al.] // *Burns.* – 2008. – Vol. 34. – P. 487–492.
34. Майчук, Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей / Ю.Ф. Майчук // *Педиатрия.* – 2007. – № 2 (приложение Consilium medicum). – С. 80–87.
35. Imahara, S.D. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol / S.D. Imahara [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2006. – Vol. 27. – P. 270–275.
36. Schneck, J. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study / J. Schneck [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 33–40.
37. Fritsch, P.O. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / P.O. Fritsch, A. Sidoroff // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 349–360.
38. Rzany, B. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990–1992). Structure and results of a population based registry / B. Rzany [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 769–773.
39. Revuz, J. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients / J. Revuz [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 123, № 9. – P. 1160–1165.