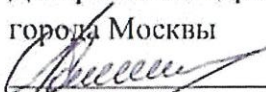


СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
аллерголог-иммунолог
Департамента здравоохранения
города Москвы

 Д.С. Фомина
«30» октября 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Российской ассоциацией
аллергологов и клинических
иммунологов

Президента Ассоциации
РААКИ

д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
М.Р. Хаитов



24 ноября 2022 г.

**СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА/ЛАЙЕЛЛА
У ВЗРОСЛЫХ:
ДИАГНОСТИКА, МАРШРУТИЗАЦИЯ,
ПРАВИЛА ВЕДЕНИЯ/ЛЕЧЕНИЯ, РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Учебно-методические рекомендации № 80

МОСКВА, 2022

УДК 616-05:616-08:614.2

ББК 51.1

С38

Учреждение разработчики: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Авторский коллектив: Фомина Дарья Сергеевна - к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Проценко Денис Николаевич - д.м.н, доцент, заведующий кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный врач ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», главный внештатный специалист по анестезиологии - реаниматологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Плавунов Николай Филиппович – д.м.н. , профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист МЗ РФ по скорой медицинской помощи в ЦФО РФ, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы.

Потекаев Николай Николаевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Караулов Александр Викторович - академик РАН, профессор, д.м.н. заведующий кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кадышев Валерий Александрович – к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий организационно-методическим отделом ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Генов Павел Геннадьевич – д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, руководитель отделения лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами (Клиника лечения боли) ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ».

Стрельцов Юрий Владимирович - врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №9 (ОРИТ-9) ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ».

Лебедкина Марина Сергеевна – врач аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

Михайлова Валерия Игоревна - врач аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

Никитина Екатерина Андреевна – клинический ординатор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Под общей редакцией:

Лысенко Марьяна Анатольевна –д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ», профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Рецензенты:

Сергей Васильевич Царенко - д.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»

Андрей Николаевич Львов - д.м.н, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ "Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии" Министерства здравоохранения РФ

Синдром Стивенса–Джонсона/Лайелла у взрослых: диагностика, маршрутизация, правила ведения/лечения, реабилитация: методические рекомендации / составители: Д.С. Фомина, Д.С. Проценко, Н.Ф. Плавунцов [и др.]. – М.: ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 2022. – 71 с.

Предназначение: для обучения врачей аллергологов-иммунологов, дерматологов, реаниматологов, врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи, врачей отделений неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению, врачей общей практики, педиатров, клинических фармакологов, офтальмологов, стоматологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (Протокол № 15/1 от 24 ноября 2022 г.) рекомендовать: методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

Авторы несут персональную ответственность за предоставленные данные в учебно-методических рекомендациях.

ISBN:

© ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»

© Коллектив авторов, 2022

Оглавление

1.	Введение.....	7
2.	Историческая справка.....	7
3.	Патогенез.....	8
4.	Патоморфология.....	8
5.	Этиология.....	9
6.	Генотипирование для профилактики ССД/ТЭН.....	9
7.	Классификация.....	9
8.	Клинические проявления.....	10
10.	Первичное обследование.....	13
10.1	Первичный план ведения пациента:.....	15
10.1.	Методы определения лекарства, вызвавшего ССД/ТЭН.	15
10.2.	Определение прогноза ССД/ТЭН.....	16
11.	Начальное введение, лечение и поддерживающая терапия	17
11.1	Алгоритм маршрутизации пациента с подозрением и подтвержденным ССД/ТЭН.....	17
12.	Уход и лечение по областям поражения.....	18
12.1	Уход за кожей и лечебные мероприятия.....	18
12.1.1	Консервативный подход.....	19
12.1.2	Хирургический подход.....	20
12.2	Инфекционный контроль.....	21
12.3	Купирование болевого синдрома.....	22
12.4	Антикоагуляционные мероприятия.....	26

12.5	Обследование и лечение офтальмологических симптомов.....	26
12.7	Ведение поражений мочеполового тракта.....	29
12.8	Коррекция водно-солевого баланса.....	31
12.9	Питание и профилактика стрессовых язв.....	32
12.10	Ведение пациентов с поражением дыхательных путей.....	33
13.	Дополнительные методы лечения.....	35
13.1	Глюкокортикоиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), циклоспорин, ингибиторы TNF-альфа, плазмаферез.....	35
15.	Рекомендуемые пункты аудита случаев ССД/ТЭН регуляторными органами.....	35
16.	Заключение.....	36
	Библиография.....	37
	Приложение.....	43

1. Введение.

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД), и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, синдром Лайелла) — заболевания с тяжелыми кожно-слизистыми поражениями. Чаще всего они возникают в ответ на применение лекарственных средств (ЛС) и характеризуются отслойкой эпидермиса и образованием волдырей (пузырчато-эпителиальное шелушение) [1]. Частота встречаемости ССД/ТЭН составляет примерно от 1,6 до 9,2 случаев на один миллион населения в год [1–6]. ССД/ТЭН относятся к редким, но опасным для жизни заболеваниям; в тяжелых случаях острая фаза может сопровождаться различными системными осложнениями, в том числе полиорганной недостаточностью. Смертность от ССД составляет не менее 15%, причем эта цифра возрастает до 49% при развитии ТЭН; общая же смертность от ССД/ТЭН составляет около 22% [2, 3]. Помимо значительной смертности, ССД/ТЭН характеризуется тем, что у выживших после острого заболевания часто развиваются значительные долгосрочные последствия [4].

ССД и ТЭН являются фенотипами одной и той же нозологии и отражают тяжесть заболевания согласно объему поражения кожи и слизистых оболочек, а в некоторых случаях — этапность развития заболевания. При ССД заболевание, как правило, протекает с менее обширной площадью поражения кожных покровов. При ТЭН поражение носит уже распространенный характер, вплоть до тотального.

Данное методическое пособие создавалось для практикующих клиницистов разных специальностей, в первую очередь врачей отделений интенсивной терапии, реанимации, аллергологии-иммунологии, дерматовенерологии, комбустиологии, а также для учащихся медицинских вузов, средних медицинских учебных заведений, ординаторов и интернов.

2. Историческая справка.

ССД впервые был описан в 1922 г. американскими педиатрами Фрэнком Чэмблиссом Джонсоном (1894–1934 гг.) и Альбертом Мейсоном Стивенсом (1884–1945 гг.), рис. 1. Впоследствии Ф. Ч. Джонсон, будучи ботаником-любителем, трагически погиб в возрасте 40

лет, упав со скалы во время сбора образцов растений [5, 6]. В 1956 г. шотландским дерматологом Аланом Лайеллом (1917–2007 гг.), рис. 1, был подробно описан токсический эпидермальный некролиз, синдром «ошпаренной кожи». Наиболее тяжелый вариант течения ССД получил название синдрома Лайелла [7]. (рис. 1)

3. Патогенез.

Традиционно считается, что основной механизм развития ССД/ТЭН опосредован индуцированной Т-клеточной цитотоксичностью или реакцией гиперчувствительности IV типа [10]. Т-клетки активируются путем связывания лекарств с рецепторами Т-клеток (ТКР) из антиген-презентирующих клеток (АПК). В настоящее время существуют три гипотезы активации Т-клеток [11–13] (рис. 2):

- модель гаптена/прогаптена;
- фармакологическое взаимодействие (p-i) концепция;
- модель измененного пептида.

Достоверных прогностических клинических маркеров при ССД/ТЭН не определено. Проапоптотические молекулы, включая TNF- α , интерфероны, индуцируемые синтазой оксида азота, могут быть связаны с иммунными реакциями, вызванными ЛС, вызывающие повреждение кератиноцитов. Растворимые лиганды Fas, перфорин и гранзим участвуют в запуске запрограммированной гибели кератиноцитов [7].

4. Патоморфология

Гистологически различают повреждения эпидермиса от апоптоза отдельных клеток до сливного эпидермального некроза. Эпидермальные изменения связаны с базальноклеточной вакуолярной дегенерацией и образованием субэпидермальных пузырьков или булл. В процесс могут вовлекаться придаточные структуры, такие как потовые протоки и волосяные фолликулы. В дерме часто имеется только слабовыраженный преимущественно периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов, и редко единичных эозинофилов. Системное поражение трудно отличить от вторичных осложнений, вызванных ССД/ТЭН. При системном поражении встречаются

обширные субэпидермальные кровоизлияния, отложение гемосидерина, полностью отслоенный некротический эпидермис без значительных воспалительных инфильтратов. [76].

5. Этиология

Лекарственные средства — самый частый этиологический фактор развития синдрома Лайелла. Синдром может развиваться в течение 8 недель от инициации терапии, в дальнейшем его появление маловероятно. Выделяют несколько групп препаратов, наиболее часто замеченных в развитии ТЭН: ароматические противоэпилептические препараты (окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал и в особенности карбамазепин) и ламотриджин, аллопуринол, антибактериальные препараты, в частности, сульфасалазин, невирапин и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) класса оксикамов, (табл. 1).

6. Генотипирование для профилактики ССД/ТЭН.

В ближайшей перспективе целесообразно в качестве профилактики ССД проводить превентивное генотипирование НЛА перед назначением ЛС. [9]. В настоящее время доказана связь генотипа НЛА у пациентов с развившимся ССД/ТЭН к карбамазепину, фенитоину, ламотриджину, леветирацетаму [10].

7. Классификация

Коды по Международной статистической классификации болезней:

L51.1 — синдром Стивенса–Джонсона;

L51.2—токсический эпидермальный некролиз. Синдром Лайелла

В табл. 2 представлена классификация дерматологических фенотипов ССД/ТЭН в зависимости от площади отслойки эпидермиса. В табл. 3 представлена классификация офтальмологических поражений при ССД/ТЭН [7].

8. Клинические проявления

ССД и ТЭН — острые тяжелые дерматозы, характеризующиеся отслоением эпидермиса и многоочаговым мукозитом, которые сопровождаются системными нарушениями.

Длительность продромального периода, который предшествует высыпаниям, составляет от 5 до 28 дней; появляются лихорадка, недомогание и симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Самыми ранними кожными симптомами являются атипичные мишеневидные и/или пурпурные пятна (рис. 3). Начальные очаги обычно появляются на верхней части туловища, проксимальных отделах конечностей и на лице. Далее изменения кожи распространяются на остальную часть туловища и дистальные отделы конечностей, часто с охватом ладонных и подошвенных поверхностей (рис. 4).

Кожная гиперестезия и особенно болезненность кожного покрова являются характерными ранними признаками ССД/ТЭН. Их наличие должно насторожить клинициста, поскольку оно может быть вызвано началом эпидермального некролиза.

Кожа пораженных участков чувствительна к касанию. Минимальное надавливание или даже прикосновение вызывает отслаивание эпидермиса.

Вовлечение в этот процесс слизистых оболочек глаз, рта, носа и гениталий обычно происходит на раннем этапе периода высыпаний и приводит к эрозивно-геморрагическому мукозиту (рис. 5).

Возникают пузыри, при которых некротический эпидермис отделяется от подлежащей дермы, образуя вялые буллы (рис. 6). Обширный некролиз приводит к отслойке эпидермиса, появлению участков обнаженной дермы (рис. 7). Обнаженная дерма выделяет сыворотку, вторично инфицируется и легко кровоточит.

Патогномоничным для ССД и ТЭН является псевдосимптом Никольского, при котором отслаивание эпидермиса происходит не только в пораженных участках кожи и в областях образования пузырей, но и в области эритемы или участках неизменной кожи [8, 9], (рис. 8). Истинный симптом Никольского информативен для диагностики других буллезных заболеваний.

Симптом Никольского позволяет отличить внутриэпидермальные волдыри от субэпидермальных волдырей.

На рисунке 8 показана универсальная техника проведения псевдосимптома Никольского. Симптом вызывается тангенциальным/латеральным надавливанием большим пальцем руки на перилезиональную (на границе очага поражения) кожу, пораженную кожу или нормальную кожу, в результате чего возникает сила, смещающая верхние слои эпидермиса от нижних слоев. [13]

Симптом Никольского имеет различные типы, среди которых различают "ложный симптом Никольского или "признак Шеклакова" и "псевдосимптом Никольского" или "признак эпидермального шелушения". Ложный симптом Никольского является положительным при субэпидермальных волдырях. Он наблюдается при таких заболеваниях, как буллезный пемфигOID, рубцовый пемфигOID, герпетиформный дерматит, эпидермолиз, порфирия, буллезная системная красная волчанка, возникает при оттягивании периферического остатка крыши разрыва волдыря, тем самым распространяя эрозию на окружающую нормальную кожу. При "ложном симптоме Никольского" имеется субэпидермальное расщепление, которое происходит в коже, окружающей поражение. Субэпидермальные расщепления ограничены в размерах, не имеют тенденции к спонтанному расширению и быстро заживают.

При ССД/ТЭН, некоторых случаях ожогов и буллезной ихтиозиформной эритродермии положительным является "псевдосимптом Никольского", в основе которого лежит некроз, а не акантолиз, и отслаивание эпидермиса происходит не только в пораженных участках кожи и в областях образования пузырей, но и в области эритемы и/или участках не измененной кожи [13]. При подсчете площади поражения кожи площади эритемы не включают, так как этот индекс имеет прогностическое значение.

Поражение глаз может предшествовать или следовать за поражением кожи пациентов [14,15].

Острые глазные симптомы варьируются от гиперемии конъюнктивы с потерей всего глазного яблока до эпителия поверхности и края века [15], (рис. 5).

Урогенитальное поражение возникает примерно в 70% случаев у женщин и мужчин с ССД/ТЭН [16], что приводит к эрозиям мошонки/половых губ, полового члена/вульвы (рис. 5), дизурии, гематурии, задержке мочи и дальнейшим последствиям: уретральный стеноз и рубцевание; ксероз; фимоз; диспареуния; хроническая боль; кровотечения; сексуальная дисфункция; бесплодие, тревога [17,18].

Поражение полости рта встречается в 93–100% случаев пациентов с ССД/ТЭН, что приводит к боли, нарушению нормального приема пищи и плохой гигиене полости рта, [19]. Осложнения включают синдром сухости (в 40% случаев пациентов) и рубцевания [20].

Инфекции регистрируются у 85% пациентов с ССД/ТЭН [21], а сепсис является наиболее частой причиной смерти [22]. Открытая кожа способствует бактериальной колонизации, что приводит к увеличению риска инфицирования и нарушению реэпителизации [11].

Кожно-слизистая боль является ключевым признаком ССД/ТЭН, встречается у 90% пациентов и связана с физическими и психологическими нагрузками и длительным пребыванием в условиях стационара. Она усугубляется физическим воздействием, медицинскими процедурами и перевязками.

Обширная отслойка эпидермиса при ССД/ТЭН сопровождается терморегуляторной дисфункцией, большими потерями жидкости и гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью, системным сепсисом, как наиболее частой причиной смерти.

Эпителиальное повреждение слизистой (эпителиальный некролиз) может привести к бронхиальной обструкции и нарушению вентиляции легких; некролиз эпителия желудочно-кишечного тракта проявляется диспепсическими нарушениями, вплоть до профузной диареи.

Острая почечная недостаточность может возникнуть на ранней стадии ССД/ТЭН из-за гипоперфузии и острого тубулярного некроза.

Незначительное повышение активности печеночных ферментов является обычным явлением. Выраженное нарушение функции печени встречается редко.

9. Дифференциальный диагноз

Несмотря на специфичность клинической картины ССД/ТЭН, целый ряд заболеваний может проявляться путем образования волдырей на коже и слизистых оболочках. Клинический дифференциальный диагноз требуется для подтверждения следующих случаев: мультиформная экссудативная эритема (МЭЭ); пузырчатка обыкновенная; мукозный мембранозный пемфигоид; буллезный пемфигоид; паранеопластический пемфигоид; буллезная системная красная волчанка; линейный IgA буллезный дерматоз; фиксированные лекарственные высыпания; острая реакция «трансплантат против хозяина»; синдром стафилококковой ошпаренной кожи (ССОК); острый генерализованный экзантематозный пустулез; мукозит, ассоциированный с микоплазменной пневмонией [11]. На рисунке 9 представлен *первичный дифференциальный диагноз* лекарственных реакций с буллезными проявлениями.

10. Первичное обследование

При подозрении на ССД/ТЭН следует **немедленно отменить лечение ЛС**, потенциально рассматриваемое в качестве его причины.

Первичное обследование с оценкой тяжести состояния должно включать как общее обследование пациента с острым заболеванием, так и методы, специфичные для ССД/ТЭН. После проведения первичного обследования сразу составляется индивидуальный план ведения пациента с перечнем экстренных мероприятий (см. ниже «Первичный план ведения пациента»).

Подробный анамнез собирается у пациента (и/или родственников) с акцентом на следующее:

- сведения о симптомах, указывающих на ССД/ТЭН, включая продромальный период заболевания (лихорадка, недомогание, парестезии, боль кожных покровов, боль при глотании, кашель, боли в животе);
- определение даты появления первых элементов сыпи (описать прогресс и этапность высыпаний);
- определение индексной даты (даты наступления неблагоприятной реакции), когда у пациента развился первый симптом

или признак расстройства, например, болезненность в горле, сыпь, кожная боль, боль в глазах/во рту.

— симптомы, указывающие на поражение дыхательных путей (кашель, одышка, бронхиальная гиперсекреция, кровохарканье);

— симптомы, указывающие на поражение кишечника (диарея, вздутие живота);

— выяснение истории рецидивирующих инфекций (ВИЧ и инфекции грудной клетки);

— сведения о сопутствующих заболеваниях;

— лекарства, принятые за предыдущие 2 месяца, включая безрецептурные и дополнительные/альтернативные нативные методы лечения (задокументировать дату начала лечения и, если возможно, дату повышения дозы; задокументировать дату отмены препаратов; обратить внимание на смену бренда или лекарства с одинаковым действием);

— сведения о лекарственной аллергии, уточнение характера и типа реакции.

Медицинское обследование должно обязательно включать определение массы тела, базовые показатели жизнедеятельности, включая измерение сатурации кислорода пульсоксиметром.

Обследование и описание поражения кожи и слизистых включает:

— поиск и определение мишенеподобных элементов (особенно атипичных мишеней), пурпурных пятен, волдырей и участков отслоения эпителия;

— осмотр всех слизистых оболочек на наличие мукозита, волдырей и эрозий;

— определение степени эритемы и степени отслойки эпидермиса с фиксацией на карте тела отдельно для каждого типа элемента, (рис. 5).

Для каждого параметра следует оценить процент площади поражения тела (ППТ), включая использование диаграммы Лунда и Браудера, «правила девяток и ладони» (рис. 10) [23]. При определении степени отслойки эпидермиса необходимо учитывать положительный **псевдосимптом Никольского**.

Обязательные лабораторные исследования:

- исследование крови: общий анализ крови (ОАК), СОЭ, СРБ, мочевины и электролиты, магний, фосфат, бикарбонат, глюкоза, функциональные пробы печени, коагулограмма, серология микоплазмы;
- рентген грудной клетки;
- биопсия пораженной кожи: непосредственно прилегающей к волдырю — на обычную патоморфологию; материал с перипузырьковых зон в нефиксированном виде — для прямой иммунофлуоресценции (для исключения другого иммунобуллезного заболевания);
- мазки с пораженной кожи на бактериологию.

10.1 Первичный план ведения пациента:

- немедленно прекратить прием любого ЛС как предполагаемой причины развития ССД/ТЭН; немедленно установить центральный венозный доступ, допускается установка периферического венозного доступа на участке здоровой кожи;
- начать введение растворов соответственно рекомендациям (см. раздел «12.8 Коррекция водно-солевого баланса.»);
- начать ведение динамической диаграммы;
- при невозможности питания через рот установить назожелудочный зонд и начать назогастральное питание (см. раздел 12.9 «Питание и профилактика стрессовых язв»);
- при поражении слизистых мочеполовой системы с симптомами дизурии и/или задержки мочи установить мочевого катетер для более точного контроля диуреза (см. раздел 12.7 Ведение поражений мочеполового тракта).

10.1. Методы определения лекарства, вызвавшего ССД/ТЭН.

Считается, что примерно в 85% случаев ССД/ТЭН возможно определить ЛС, вызвавшее это тяжелое заболевание [119]. При приеме единственного препарата определение причины не составляет труда. При приеме нескольких препаратов или в случае полипрагматии определение «виновника» усложняется. Отмена ЛС триггера

ССД/ТЭН снижает риск смерти [24]. Лечение другими жизненно важными препаратами, необходимыми для пациента, должно быть продолжено.

Алгоритм, названный ALDEN (Algorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis), был разработан для ретроспективной оценки причинно-следственной связи с ЛС, а не для использования в острой фазе болезни [119]. Однако некоторые параметры, описанные в ALDEN, могут быть полезны (и использованы) для определения ЛС, вызвавших ССД/ТЭН, в клинических условиях. Применение этого алгоритма в специализированном центре должно быть функционалом клинического фармаколога стационара.

В таблице 4 отражен алгоритм определения препарата — предположительного инициатора развития ССД/ТЭН.

10.2. Определение прогноза ССД/ТЭН.

Накопленный международный клинический опыт позволил определить следующие потенциальные прогностические маркеры летальности при ССД/ТЭН: задержка перевода в специализированное отделение; увеличение возраста пациента; увеличение общего вовлечения ППТ; наличие септицемии и возникновение стойкой гранулоцитопении (продолжительность нейтропении более 5 дней) [5], гипоальбуминемия (менее 20 г/л).

Для прогноза летальности при ТЭН широко используется прогностическая система SCORTEN (Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis), которая использует семь клинических параметров для прогнозирования вероятности госпитальной смертности [26] (табл. 5). К критериям ухудшения прогноза ССД/ТЭН по SCORTEN относятся пожилой возраст, выраженная сопутствующая патология и высокая (более 30%) ППТ [26]. SCORTEN рекомендуется рассчитывать у всех пациентов с ССД/ТЭН в течение первых 24 часов после поступления.

11. Начальное введение, лечение и поддерживающая терапия

11.1 Алгоритм маршрутизации пациента с подозрением и подтвержденным ССД/ТЭН.

Пациенты с большой площадью эпидермальных потерь (более 10% ППТ) поступают в специализированное отделение интенсивной терапии (ОИТ) для оказания неотложной помощи и специализированного ухода. На рисунке 11 представлена предложена «Схема маршрутизации пациента ССД/ТЭН». Для города Москвы пациенты старше 18 лет подлежат медицинской эвакуации в специализированный центр ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». При отсутствии в городе, или регионе специализированного центра пациенты могут проходить лечение в ожоговых центрах с реализацией программы интенсивного поддерживающего ухода, а также с привлечением профильных специалистов. Быстрая (своевременная — ургентная) госпитализация в специализированные отделения интенсивной терапии (ОИТ) связана с улучшением выживаемости. [27]

11.2 Оптимальные условия для лечебных мероприятий для пациента с ССД/ТЭН.

Барьерный уход: асептическая палата или блок (несколько палат) со специальным техническим помещением для проточно-вытяжной вентиляционной установки (не менее чем шестикратный воздухообмен в час), регулируемые температура и влажность воздуха.

Оптимальная температура окружающей среды — от 25 до 28 градусов. [28, 29].

Специальная противоожоговая кровать со встроенными системами нагрева и охлаждения, сверхнизким поверхностным давлением (например, Synergie SAT 1). Возможно применение против-пролежневых матрасов с минимальным давлением. Возможно использование противоожоговых сухожидкостных кроватей, особенно в случае поражения дорсальных областей тела. [30]

Для комплексного лечения ССД/ТЭН требуется работа **мультидисциплинарной группы специалистов**. Необходимо участие гастроэнтеролога, гинеколога, уролога, дерматолога, офтальмолога,

отоляринголога, микробиолога, группы обезболивания, диетолога, хирурга с опытом лечения ожогов и кожной пластики, физиотерапевта, психотерапевта и др. (по потребности) [31].

Ежедневный уход за больными должны осуществлять медсестры-специалисты, знакомые или прошедшие обучение по приемам ухода за пациентами с обширными кожными глубокими поражениями.

12. Уход и лечение по областям поражения

12.1 Уход за кожей и лечебные мероприятия.

Цели ухода за кожными поражениями — предотвращение потери жидкости, поддержание терморегуляции организма, предотвращение вторичного инфицирования и снижение к минимуму риска образования рубцов.

Общие положения [32–33]:

- *Ограничение травмирования эпидермиса:* избегать использования манжет для сфигмоманометра, клейких электродов при записи ЭКГ, не применять клейкие пластыри и повязки, предпочтительно устанавливать центральные венозные катетеры, не применять идентификационные наручные бирки.
- *Мазки на бактериальный и кандидозный посев* берут с трех участков пораженной кожи, выбирая очаги с выраженным шелушением или покрытые эпителиальными корками области, — через день, в течение острой фазы ССД/ТЭН.
- *При подозрении на герпетическую инфекцию* (вирус простого герпеса, ВПГ) — мазок на вирусологические исследования. Обращать внимание на области эрозий или места скопления пузырьков, которые медленно заживают, особенно в области гениталий и слизистых глаз.
- Новые лекарства следует вводить с особой осторожностью и под контролем самочувствия больного.

- Назначение системных антибиотиков — только при доказанном наличии клинических признаков инфекции. Выбор системного антибиотика основывается на данных микробиологического анализа.
- У малоподвижных пациентов с диареей возможно применение интراكрестальных катетеров [34].

12.1.1 Консервативный подход.

Консервативный подход следует применять ко всем пациентам с ССД/ТЭН. Применяется ежедневная оценка степени поражения эпидермиса. Отслоившийся эпидермис *in situ* действует как биологическая повязка на лежащую в основе дерму [35]. Необходимо свести к минимуму смещение кожи при уходе за ранами. При крупных напряженных волдырях проколоть волдырь иглой и позволить эпидермису свободно опуститься на подлежащую эрозию. **Не применять выдавливания!** [35]

Во время острой фазы ССД/ТЭН показаны частые (через 30–40 минут) орошения подогретым до 30 градусов стерильным физиологическим раствором и/или водой для инъекций. [36]. Допустимо при отсутствии аллергических реакций применение противомикробного средства, например, хлоргексидина (водный раствор 1/5000).

Для поддержания барьерной функции применяются мягкие эмульсии (на основе вазелина) по всей поверхности тела; допустим формат окклюзии марлевыми повязками с вазелином жирного смягчающего средства (например, смесь 50% белого мягкого парафина с 50% жидким парафином, 50/50). Допускается использование препаратов на основе дексапантенола. *Лучше применять аэрозольное нанесение*, например, дексапантенол, для минимизации сдвига эпидермальных слоев, (рис. 12). Оголенные участки дермы тоже покрывать этим составом. Средства не должны включать сенсibilизаторы и раздражающие вещества [36].

Альтернативой марлевым повязкам являются неадгезивные нанокристаллические сетчатые материалы для покрытия раневых поверхностей кожи. В частности, к ним относятся биосинтетические заменители кожи. Использование повязок на основе серебра показано

на ограниченных участках кожи, преимущественно с признаками инфицирования [37].

Эффективным способом покрытия жидким парафином являются стерильные сетчатые тканые повязки и наноповязки на основе силикона [37,38]. Сквозная сетчатая структура повязок позволяет экссудату проникать во вторичную абсорбирующую повязку. Повязка может оставаться на ране до 14 дней, не оставляет фрагментов в ране и долго сохраняет свои функциональные качества. Прозрачность повязки позволяет контролировать процесс заживления без снятия накладки с раны. На рисунке 13 показаны этапы эпителизации ранее эрозированных поверхностей.

Примеры сетчатых повязок:

— липидоколлоидная тканная марлевая мазевая повязка JELONET NEOFIX FIBROTUL РУЛОННАЯ. Экссудат свободно дренируется в абсорбирующую вторичную повязку. Минимизирует болезненность при перевязках. Показана для чистых поверхностных раневых поверхностей (оголенная дерма);

— Mepitel, Mepilex Transfer или Telfa неприлипающие повязки с контактным силиконовым слоем с адгезивными свойствами, уменьшающие болевые ощущения. Повязка мягко фиксируется на окружающих тканях, не прилипая к поверхности раны, поэтому ее можно легко снять, не травмируя кожу;

— при признаках инфицирования на открытую дерму применяют не прилипающие повязки с контактным силиконовым слоем с наложением марли, пропитанной бетадином или хлоргексидином (водный раствор 1/5000), или опрыскивание каждые 3 часа этими растворами без применения повязки из марли.

12.1.2 Хирургический подход.

Возможность хирургических методов можно рассматривать в случае неэффективности консервативного лечения, характеризующегося ухудшением клинического состояния, расширением отслоения эпидермиса, наличием локального нагноения (субэпидермальный

гной), замедленным заживлением и конверсией раны (самопроизвольное прогрессирование поверхностной потери эпидермиса в более глубокий кожный дефект).

Этапы хирургической обработки включают: удаление некротически рыхлого инфицированного эпидермиса; очистку раневой поверхности с применением местного противомикробного средства (например, бетадин или хлоргексидин) под общим наркозом. Затем производят физиологическое покрытие кожи у пациентов с ранними проявлениями инфицирования и большими сливающимися очагами поражения с помощью аллотрансплантата/ксенотрансплантата.

Трупный аллотрансплантат или ксенотрансплантат свиньи применяются в ранней неконтролируемой фазе процесса ТЭН, при последовательной потере обширных участков эпидермиса и при неэффективности применения не прилипающих повязок. [39].

Аутологичные культивированные клетки при ТЭН не применяются.

При метахронных поражениях применяется индивидуальный подход к каждой области поражения (например, нанесение стероидных препаратов на нормальную кожу, удаление волдырей для нанесения повязки и т.п.).

12.2 Инфекционный контроль.

Кожу пациента с ССД/ТЭН следует ежедневно обследовать на наличие признаков присоединившейся инфекции (локальный инфекционный процесс, усиление кожной болезненности) и системных симптомов (спутанность сознания, гипотензия, снижение диуреза, снижение насыщения кислородом) [40, 11]. При подозрении на инфекцию необходимо сделать мазки на бактериальную флору.

Медленно заживающие участки с эрозиями или везикулами могут свидетельствовать о суперинфекции ВПГ, особенно в области гениталий и полости рта. В этом случае применяются тампоны и прокладки с противовирусными средствами [41].

Тяжелые поражения уха, носа и горла обычно связаны с легочной инфекцией [42]. При наличии дисфонии или одышки желательно применять назальную фиброоптическую эндоскопию.

Для интубированных пациентов при отсутствии признаков инфекции нет необходимости в проведении рутинной фибробронхоскопии.

Профилактическое применение антибиотиков при отсутствии доказанной или подозреваемой инфекции может способствовать выработке устойчивости микроорганизмов и увеличению смертности [43].

Антибиотикотерапия должна быть адаптирована к выделенной культуре и антибиотикограмме. Золотистый стафилококк, синегнойная палочка и энтеробактерии являются наиболее частыми причинами инфекции при посевах крови при ССД/ТЭН. [44].

12.3 Купирование болевого синдрома.

ССД/ТЭН характеризуется кожной болью, которая наиболее интенсивна в местах отслойки эпидермиса.

Оценка интенсивности боли

Для успешного лечения боли необходим ее адекватный мониторинг. Боль является субъективным чувством, поэтому оценить ее интенсивность может лишь сам пациент. У взрослых пациентов с болевым синдромом, находящихся в сознании и имеющих сохранную когнитивную функцию, интенсивность боли должна оцениваться по 10 см визуально-аналоговой шкале (ВАШ) или 11-бальной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) с периодичностью не реже одного раза в день (при плохом контроле боли – не реже 1 раза в 4 часа). После назначения парентеральных форм анальгетиков повторная оценка интенсивности боли проводится через 30 минут, таблетированных форм – через 1-2 часа. Назначать анальгетики «по требованию» следует при интенсивности боли более 3 баллов ЧРШ в покое и более 4 - при движении пациента. Оценка боли при движении является более важной, так как позволяет определить функциональный статус пациента. Данные об интенсивности боли обязательно фиксируются в медицинской карте.

Если у пациента есть когнитивное снижение, интеллектуально-мнестические расстройства, но сохранен вербальный контакт, оценку боли необходимо проводить с помощью вербальной рейтинговой

шкалы (ВРШ), в которой не предусмотрена бальная оценка. Градация интенсивности боли, согласно этой шкале, проводится по 5-ти степеням: нет боли, слабая, умеренная, сильная, невыносимая боль.

В случае отсутствия вербального контакта с больным, рекомендуется воспользоваться шкалой мимической оценки боли (Wong-Baker faces pain rating scale).

Для оценки боли у пациентов, находящихся на ИВЛ или в состоянии медикаментозной седации, рекомендуется использовать шкалу Critical Care Pain Observation Tool (СПОТ) (табл. 6)

Следует, по крайней мере, один раз в день использовать подходящей для каждого пациента, инструмент для оценки боли [151, 152].

Принципы обезболивания

Обезболивание более эффективно, когда является мультимодальным, то есть одновременно применяются препараты с разным механизмом действия. Совместное назначение анальгетиков, воздействующих на разные звенья центральной и периферической нервной системы, позволяет добиться лучшего обезболивания.

Предпочтителен всегда внутривенный или пероральный путь введения обезболивающих препаратов. Внутримышечным путем следует пользоваться в исключительных случаях из-за болезненности при введении и неравномерного всасывания препаратов. Переходить от внутривенного к пероральному пути введения препаратов необходимо при первой возможности.

Пациенты должны получать адекватную базовую анальгезию для обеспечения комфорта в состоянии покоя. При активности, а также, во время перевязок и других процедур может потребоваться дополнительное обезболивание.

На сегодняшний день нет опубликованных исследований, сравнивающих различные схемы обезболивания при ССД/ТЭН.

Обезболивание пациентов с ССД/ТЭН в зависимости от интенсивности и характера боли.

При слабой боли (1-3 балла по ЧРШ) можно начать с назначения таблетированной формы парацетамола (500-1000 мг до 3-4 раз в сутки). Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать из-за возможного влияния на почки и желудок. При

недостаточной эффективности парацетамола, схему анальгезии можно дополнить назначением таблетированных форм трамадола (50 мг до 3-4 раза в сутки, при необходимости доза может быть увеличена до 100 мг 3-4 раза в сутки). При невозможности приема таблетированных форм, можно назначить внутривенные формы парацетамола (инфузии 1000 мг до 4 раз в сутки), трамадола (постоянная инфузия в дозе до 400 мг за 24 часа).

При умеренной боли (4-6 баллов по ЧРШ), при неэффективности предыдущей ступени, требуется подключать сильные опиоиды. Если пациент может получать анальгетики через рот, можно делать выбор между подъязычными (защечными) таблетками просидола (начальная доза 20 мг, может быть повышена до 40 мг), комбинированными анальгетиками, содержащими кодеин или таблетированными формами трамадола или морфина. Альтернативным вариантом является внутривенное введение морфина (1 мг/мл) по методу контролируемого пациентом обезболивания (КПО) с параметрами: болюс – 1-2 мг, «закрытый» промежуток – 7-10 минут, 4-х часовой лимит – 40 мг, без постоянной инфузии. При применении данного метода пациент может самостоятельно, в зависимости от своих ощущений, дозировать анальгетик в рамках границ безопасности, установленных врачом на специальном шприцевом дозаторе. Введение морфина используется при лечении умеренной боли только при неэффективности неопиоидной анальгезии, а также трамадола. При анальгезии на основе опиатов интенсивность боли нужно контролировать не реже одного раза в 4 часа.

При сильной боли (интенсивность более или равна 7 баллам по ЧРШ), как правило назначаются сильные опиоидные анальгетики – таблетированные формы морфина немедленного действия или внутривенные инфузии морфина, фентанила. Фентанил является более мощным анальгетиком, но может провоцировать развитие опиоид-индуцированной гипералгезии. При невозможности пациента, по тяжести состояния, использовать дозаторы КПО, назначают постоянную внутривенную инфузию морфина или фентанила. Через несколько дней приема опиоидов у некоторых пациентов обычно воз-

никает толерантность и требуется увеличение их дозы для поддержания устойчивого анальгетического эффекта. С целью опиоидсберегающего эффекта, для профилактики развития толерантности, а также связанных с опиоидами нежелательных явлений, показано назначение адьювантных препаратов. Наиболее эффективными средствами являются: внутривенное введение лидокаина (инфузия в дозе 1-1,3 мг/кг/час (максимальная суточная доза – 2000 мг), кетамина (инфузия в дозе 2 мкг/кг/мин), альфа-2-адренергического агониста клонидина (45 мкг/кг/час).

При наличии невропатического компонента боли, схема обезболивания может быть дополнена противосудорожными препаратами, такими как габапентин, 900-1800 мг/день или прегабалин, 150-300 мг/день.

Обезболивание при проведении процедур

Местная анестезия слизистых оболочек может облегчить установку назогастральных зондов и мочевых катетеров.

По мере возможности следует избегать дополнительных смен повязок. Пациенты со скоплениями участков отслойки эпидермиса требуют дополнительного обезболивания для проведения обработки пораженных участков кожи. Эти процедуры необходимо проводить в условиях, где может быть обеспечена безопасность пациента: отделениях интенсивной терапии или операционных.

Для купирования боли во время процедур могут быть использованы несколько схем анальгезии. При небольшой площади поражения кожи (<10% ППТ) может быть эффективна газовая смесь, содержащая 50% закиси азота и 50% кислорода или кислородно-ксеноновая смесь. Непосредственно перед болезненными этапами можно проводить болюсные введения фентанила (0,05-0,1 мг) или кетамина (0,25-0,5 мг/кг). Некоторым пациентам, во время длительных (1-2 часа) обработок ран может потребоваться наркоз. Анестезия, как правило, проводится с сохранением спонтанного дыхания, кислород подается через лицевую маску. В качестве гипнотиков могут использоваться мидазолам 0,1-0,2 мг/кг, пропофол 0,5-2 мг/кг, инфузию дексметомидина на 0,2-1 мкг/кг/час. Анестезиологическая бригада

мониторит уровень сознания, функцию дыхания и кровообращения во время процедуры. После завершения процедуры целесообразно ввести внутривенно морфин, чтобы обеспечить безболезненное восстановление.

12.4 Антикоагуляционные мероприятия.

Пациенты с ССД/ТЭН имеют повышенный риск венозной тромбоэмболии. Рекомендована профилактика тромбообразования с помощью инъекций низкомолекулярного гепарина 5000 МЕ внутривенно. Пациентам с высоким риском кровотечений следует рекомендовать компрессионные чулки или периодическую пневматическую компрессию. Ранняя мобилизация пациентов приветствуется [35].

12.5 Обследование и лечение офтальмологических симптомов.

Воспаление слизистых оболочек глаз и век сопровождается хемозом, конъюнктивитом, образованием псевдомембран и дефектами эпителия роговицы и конъюнктивы. [31]

Основные положения:

- осмотр офтальмолога должен проводиться во время начального общего обследования, далее ежедневно до стабилизации состояния, затем частота определяется на индивидуальной основе;
- всю поверхность глазных яблок и края век следует осматривать с выворотом века, вращением глазных яблок и окрашиванием флуоресцеином. При прямой офтальмоскопии необходимо использовать увеличение и подсветку источником с кобальтово-синим цветом;
- необходимо оценить положение века при закрытом глазе, чтобы исключить лагофтальм.
- применение лубрикантов (например, глазных капель без консерванта или кармеллозы) следует начинать немедленно, проводить каждые 2 часа и продолжать в течение всей острой фазы заболевания;

— процедуры разрыва конъюнктивальных спаек должны проводиться ежедневно офтальмологом или обученной офтальмологом медсестрой. Выполнять косым крючком и щипцами на фоне промывания стерильным физиологическим раствором для удаления отслоившихся частиц. Ножницы применяются при невозможности удаления щипцами. Перед процедурой необходимо применение местного анестетика (например, пропаракаина или тетракаина). Очищение сводов вслепую с помощью ватной или стеклянной палочки не рекомендуется, поскольку может причинить вред;

— у пациентов без сознания проводится увлажняющий уход при обнажении роговицы, шелушения кожи век с помощью увлажняющей камеры из полиэтиленовой пленки и гипоаллергенного бумажного пластыря для ее крепления;

— местные кортикостероиды используются для подавления воспаления глаз и могут улучшить исходы офтальмологических симптомов, но они маскируют признаки инфекции роговицы и должны использоваться с осторожностью при наличии дефектов эпителия роговицы. Капли наносят на поверхность глаза (например, преднизолон ацетат 1% 2–6 раз в день или 0,1 дексаметазона без консервантов 2–3 раза в день), кортикостероидную мазь наносят на веки (например, фторметолон 0,1% 2–6 раз в день) [46,47];

— нарушение защиты роговицы или доказанная инфекция являются показанием для применения местного антибиотика. Местная профилактика антибиотиками широкого спектра действия до получения результата бактериологического анализа показана при наличии окрашивания роговицы флуоресцеином или определении явных изъявлений (микробный кератит);

— используются четыре раза в день препараты хинолонового ряда, такие как моксифлоксацин или левофлоксацин, имеющие широкий спектр активности как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов;

— кандидозный кератит относительно часто встречается у пациентов с ССД/ТЭН, поэтому бактериологический анализ должен включать посев на грибы;

— при значительных поражениях эпителия конъюнктивы, роговицы и/или с краевыми дефектами века показана трансплантация амниотической мембраны (АМТ). Ранняя АМТ уменьшает отсроченные глазные осложнения. [48- 51,14].

12.6 Уход и лечение поражений слизистых полости рта.

Признаки поражения полости рта: болевой синдром, эритема слизистых оболочек с последующим образованием пузырей и язв, лабиальных синехий и рубцов внутри рта. Язык и нёбо поражаются часто. Поражение слизистой оболочки может распространяться на ротоглотку, гортань, дыхательные пути и пищевод. [52] Развитие хронической сухости слизистых рта свидетельствует о повреждении мелких слюнных желез [162]. Медленное заживление слизистой оболочки полости рта может отражать вторичное инфицирование или начальные проявления вторичной герпетической инфекции.

Основные положения по уходу и лечению:

естественное употребление жидкости и питание через рот часто затруднено; одним из проявлений острого поражения слизистых оболочек полости рта являются лабиальные синехии и рубцы внутри рта, которые могут ограничивать открытие рта, затруднять речевые возможности и прием пищи;

дефицит жидкости предпочтительней восполнять парентерально, а *кормить через мягкий назогастральный зонд с тонким отверстием*; Пища должна быть мягкой, влажной и с низкой кислотностью.

медленное заживление слизистой оболочки полости рта может отражать вторичное инфицирование или начальные проявления вторичной герпетической инфекции;

при подозрении на бактериальное инфицирование или кандидозную вторичную инфекцию следует проводить регулярный забор мазков из полости рта и губ;

при ежедневном осмотре рта и губ следует применять обычные смягчающие средства, местную анальгезию и местные антисептические средства:

теплый физиологический раствор или жидкость для полоскания рта, ежедневно осторожно мягкой одноразовой губкой обрабатывая носогубные складки и углы губ для профилактики образования фиброзных рубцов;

антисептик для полоскания рта применять два раза в день, чтобы уменьшить бактериальную колонизацию слизистой оболочки; 1,5% раствор перекиси водорода для полоскания рта 10 мл (два раза в день) или 0,2% хлоргексидина диглюконата для полоскания рта по 10 мл (2 раза в день). Допустимо разведение раствора хлоргексидина водой в два раза, если усиливается болезненность при его применении;

белую мягкую парафиновую мазь (наносить на губы в первые часы поступления, а затем каждые 2 часа в течение всего периода острой фазы заболевания);

— мукопротекторный ополаскиватель для рта (например, на основе гидроксипропилметилцеллюлозных пленкообразующих веществ (Gelclair) [162] с целью защиты изъязвленных поверхностей слизистой оболочки — три раза в день;

— противовоспалительный ополаскиватель для полости рта или спрея, содержащий бензидамина гидрохлорид — каждые 3 часа, особенно до еды. В качестве полоскания ЛС используется в течение 3 минут с обязательным выплевыванием.

— при выраженном болевом синдроме можно применить 2% раствор лидокаина (15 мл на одно применение).

— кандидозную инфекцию следует лечить пероральной суспензией нистатина 100000 ЕД 4 раза в день в течение 1 недели или миконазол-гель для перорального применения 5–10 мл после еды 4 раза в день в течение 1 недели.

— При обширных эрозиях слизистых полости рта без признаков инфицирования возможно применение местных кортикостероидов (например, гель или мазь клобетазола 0,05%). В качестве альтернативы — полоскание рта дексаметазоном (0,1 мг/сут на мл) или 0,05% водным раствором клобетазола пропионата.

12.7 Ведение поражений мочевого тракта.

Поражения урогенитального тракта при ССД/ТЭН характеризуются: эритемой слизистой оболочки, образованием пузырей и эрозий,

болевым синдромом в острой фазе, дисфункцией мочеиспускания (дизурия или ретенция). Бактериальная инфекция или кандидоз, активация ВПГ являются частым осложнением урогенитального поражения. Эрозии слизистых половых органов могут сохраняться после разрешения острой фазы и заканчиваться рубцеванием в виде стриктур и стенозов уретры, фимоза у мужчин и вагинальных синехий у женщин [56].

Первичный осмотр мочеполового тракта пациента с ССД/ТЭН включает:

— в острую фазу необходим регулярный осмотр специалистов.

— у женщин: обследование у гинеколога с применением расширителей для предотвращения вагинальных синехий. Для полного осмотра стенок влагалища рекомендуется применять пластиковые зеркала;

— у мужчин: необрезанные пациенты должны быть проверены на препуциальную втягиваемость;

Основные положения по уходу:

— установка мочевых катетеров для уменьшения боли при мочеиспускании, предотвращения обструкции мочевыводящих путей и контроля водно-солевого баланса [57]. Удаление катетеров показано при восстановлении самостоятельного и мочеиспускания, и самоконтроля диуреза;

— каждые 4 часа во время острой фазы наносить на неповрежденную кожу и слизистые мочеполовой системы белой, мягкой парафиновой мази (вазелин) для защиты воспаленной слизистой оболочки и уменьшения образования спаек. [58, 57];

— как можно более раннее введение интравагинального устройства (вагинальный расширитель или тампон, обернутый неприлипающей повязкой) [169]. Устройства могут оставаться на месте до 24 часов без замены. Внутривлагалищные устройства следует применять до полного заживления поражения.

— рекомендуется местное применение лидокаина для минимизации боли при введении мочевого катетера и вагинального устройства.

— при подозрении на кандидоз на фоне вагинальных стероидов показано определение культуры грибов, и инициация лечения противогрибковыми препаратами;

— подавление менструального цикла может снизить риск вагинального аденоза и эндометриоза. Это назначение необходимо рассматривать у женщин с тяжелым поражением слизистой оболочки половых органов [58]. Топические эстрогены показаны как адьювант и способствуют заживлению слизистых [59,60].

— возможность нанесения сильнодействующей мази с кортикостероидами для местного применения один раз в день на пораженные неэрозированные участки мочеполовой системы решается консилиумом специалистов;

12.8 Коррекция водно-солевого баланса.

Основной целью поддерживающей терапии при ССД/ТЭН является инфузионная терапия для предотвращения гипоперфузии органов-мишеней и шока.

Основные положения:

— **расчет по Паркленду** при ССД/ТЭН видоизменен: потребность в жидкости = 2 мл/кг массы тела × процент от площади эпидермального ППТ;

— инфузии проводятся через центральные венозные катетеры через неповрежденную кожу, а в случае установки периферического катетера венозные канюли следует заменять через каждые 48 часов;

— необходим мониторинг жидкостного баланса с его ежедневной коррекцией; постановка мочевого катетера и контроль параметров диуреза: от 0,5 до 1 мл/кг/ч, не менее 0,3 мл/кг/ч [61–63];

— в первые сутки половина рассчитанной жидкости вводится в течение 8 часов, а другая половина — в течение следующих 16 часов. Потребность в жидкости после первых 24 часов должна регулироваться в соответствии с состоянием пациента;

— При расчете объема регидратации учитывают следующие параметры: уровень центрального венозного давления; частоту сердечных сокращений; кровяное давление, частоту дыхания; показатели крови, включая рН, РаО₂, избыток оснований, натремию, уровень лактата, азот мочевины крови и уровень креатинина [64];

— при расчете потребности в жидкости должно учитываться любое ее потребление, включая пероральные и внутривенные ЛС, а также энтеральное и парентеральное питание [65]. Для контроля водно-солевого гомеостаза целесообразно построение графиков объемов введенной и выделенной жидкости;

— Рекомендуемые растворы кристаллоидов: 5% раствор глюкозы с электролитами (KCl, K₂HPO₄, MgSO₄) или раствор Рингера [64];

— при возникновении гиповолемического шока одновременно с инфузией кристаллоидов требуется непрерывная инфузия коллоидных растворов (коллоидные растворы крахмала или 4–5 % растворы человеческого альбумина). Сывороточный альбумин должен поддерживаться выше 2 г/дл (непрерывная инфузия 20% раствора альбумина). Профилактическое применение 20% раствора альбумина можно начать во время острой фазы обширного отслоения кожи и далее адаптировать к уровню сывороточного альбумина.

12.9 Питание и профилактика стрессовых язв.

ТЭН характеризуется гиперметаболическими реакциями, что вызывает повышенную потребность в энергии.

Основные положения:

— потребление калорий должно в среднем составлять от 30 до 35 ккал/кг. В раннюю катаболическую фазу рекомендованная энергетическая ценность должна составлять до 20–25 ккал/кг/сутки, а на этапе восстановления (анаболическая фаза) — 25–30 ккал/кг/день [63];

— при значительной ППТ необходимо как можно раньше инициировать нутритивную поддержку, чтобы поддержать метаболический гомеостаз и свести к минимуму потери белка;

- предпочтительней энтеральное питание, так как снижает вероятность образования стрессовых язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [63];
- у пациентов с повреждениями слизистой ротовой полости, кожи лица используется силиконовый назогастральный зонд с учетом состояния слизистой носа [27];
- если адекватные потребности в питании не могут быть удовлетворены энтерально, для восполнения дефицита показано парентеральное питание (центральный венозный доступ) [66];
- тщательный мониторинг глюкозы для обеспечения адекватного контроля гликемии (уровень глюкозы в сыворотке 80–110 мг/дл). При ССД/ТЭН предпочтительнее поддерживать уровни глюкозы между 110 и 180 мг/дл [67];
- при парентеральном питании в острую фазу ССД/ТЭН показано применение ЛС из группы ингибиторов протонной помпы;

12.10 Ведение пациентов с поражением дыхательных путей.

Поражение дыхательных путей не коррелирует со степенью эпидермального симптомокомплекса [70,71]. Диагноз устанавливается по данным лучевой диагностики и газовому составу артериальной крови. Поражение дыхательных путей можно прогнозировать консервативно при наличии: поражения слизистой оболочки полости рта; начальной ППТ 70% и более; увеличения ППТ с 1-го дня госпитализации к 3-му дню на 15% и более; неврологического диагноза, препятствующего защите дыхательных путей.

Основные положения:

- пациенты без гипоксемии в острой фазе не страдают легочными осложнениями и имеют низкую смертность [1];
- ранние легочные симптомы ССД/ТЭН характеризуются одышкой, учащением частоты дыхания при нормальных рентгенограммах грудной клетки;
- у большинства пациентов определяется бронхиальная гиперсекреция (70%). При фиброоптической бронхоскопии — картина диффузной потери бронхиальной проходимости за счет развиваю-

шейся отслойки эпителия (некроз) в проксимальных дыхательных путях. В 90% случаев требуется механическая вентиляция; отмечается высокая смертность (70%);

— у пациентов с бронхиальным эпителиальным некролизом может произойти отторжение эпителия дыхательных путей, что может вызвать внезапную обструкцию и смерть [70, 71, 68];

— у небольшого процента пациентов с ранними легочными проявлениями продолжается развитие хронического респираторного заболевания, в том числе облитерирующего бронхоолита, бронхоэктазов и хронического бронхита. В этом случае прогноз неблагоприятный, смертность около 40% [68];

— при наличии на момент поступления респираторных симптомов и гипоксемии необходима срочная консультация реаниматолога и перевод в реанимацию, так как возможно ухудшение состояния, требующее искусственной вентиляции легких;

— необходим тщательный контроль носовых ходов для поддержки свободного дыхания через нос;

— пациентам с ССД/ТЭН в самом начале симптомов поражения дыхательных путей показана интубация или ранняя трахеостомия, то есть перед началом дыхательной недостаточности и до назначения ИВЛ. [70]. Режимы и методы вентиляции должны имитировать те, которые используются при остром респираторном дистресс-синдроме [69];

— адекватное лечение дыхательных путей должно включать мобилизацию, кашель и введение аэрозолей, содержащих N-ацетилцистеин, агонистов бета 2-адренергических рецепторов и увлажненного подогретого кислорода. N-ацетилцистеин — муколитическое и антиоксидантное средство — следует вводить в дозировке 300 мг на ингаляционный аэрозоль 3–6 раз в день в сочетании с агонистами бета 2-адренергических рецепторов, такими как сальбутамол или фенотерол, или после их введения. Кроме того, может быть рассмотрено применение антихолинергических препаратов, таких как ипратропий [1].

— пациентам с гипоксемией, одышкой или тахипноэ показана фибробронхоскопия на фоне минимизации ятрогенной травмы. Бронхоскопия может помочь в предотвращении ателектаза и обструкции дыхательных путей за счет механического удаления отслоившегося бронхиального эпителия;

— пациенты со стойкими продолжающимися респираторными симптомами должны быть под тщательным наблюдением, включая исследование функции легких и КТ высокого разрешения;

13. Дополнительные методы лечения

13.1 Глюкокортикоиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВИИГ), циклоспорин, ингибиторы TNF-альфа, плазмаферез.

В настоящее время доказана эффективность сочетания глюкокортикоидов парентерально и внутривенных иммуноглобулинов. На фоне этого сочетания допустимо применение одного из иммуносупрессантов (циклоспорин или ингибитор TNF-альфа). Кроме того, показано поддерживающее применение плазмафереза вместе с вышеуказанными ЛС или изолированно. [72-75,5]

14. Выписка пациента после перенесенного ССД/ТЭН

Перед выпиской из больницы пациент должен быть проинформирован о препарате, вызвавшем тяжелую лекарственную реакцию, предупрежден об опасности приема лекарств, отпускаемых без рецепта, где точно не указан весь состав. Лекарственная реакция должна быть задокументирована в выписке из истории болезни пациента и в электронной карте пациента. Сообщение о тяжелом нежелательном явлении на препарат- «виновник» по утвержденному алгоритму должна поступить в Росфармаконадзор в день установки диагноза.

15. Рекомендуемые пункты аудита случаев ССД/ТЭН регуляторными органами

Ниже приведены базисные вопросы аудита случаев ССД/ТЭН любого уровня и целеполагания.

1. Проводилась ли пациенту определение прогноза ССД/ТЭН при поступлении? При менялась ли оценка по SCORTEN при поступлении?

2. Был ли определен препарат «виновник» в первые 24 часа, какие методы применялись? Проводилась ли оценка по ALDEN в течение первых 24 часов приема?

3. Наблюдался ли пациент у офтальмолога в течение первых 24 часов приема? Проводились ли ежедневные осмотры глаз? Производился ли такой осмотр на протяжении всего острого периода?

4. Проводилась ли первичная оценка состояния полости рта и мочеполового тракта и что было предпринято в течение первых 24 часов? Проводился ли ежедневный осмотр полости рта и мочеполовой системы на протяжении всего острого периода?

5. Вопросы при выписке:

а) была ли зафиксирована информация о реакции на лекарственное средство в электронной карте пациента;

б) был ли пациент проинструктирован о недопустимости использования в будущем лекарственного препарата (препаратов), виновного в реакции;

в) был ли дан пациенту совет иметь при себе документ о произошедшей реакции с указанием на лекарственный препарат-триггер.

16. Заключение

ССД/ТЭН является многофакторной группой заболеваний с несколькими алгоритмами лечения, которые из-за редкости этих синдромов порой бездоказательны. В данных методических рекомендациях собраны наиболее проверенные международным клиническим опытом терапевтические подходы мультидисциплинарной команды специалистов. По мере появления новых эффективных методов лечения появится возможность разработать стандарты терапии случаев ССД/ТЭН. В таблице 7 собраны и кратко отражены современные лечебные принципы и мероприятия при ССД/ТЭН.

Библиография

1. Seminario-Vidal L., Kroshinsky D., Malachowski S.J., Sun J., Markova A., Beac kofsky T.M., Kaffenberger B.H., Ergen E.N., Mauskar M., Bridges A., Calhoun C., Cardones A.R., Chen S.T., Chodosh J., Cotliar J., Davis M.D.P., DeNiro K.L., Dominguez A.R., Eljure-Téllez J., Femia A., Fox L.P., Guda A., Mitchell C., Mostaghimi A., Ortega-Loayza A.G., Owen C., Pasieka H., Rahnama-Moghadam S., Saeed H.N., Saunderson R.B., Shanbhag S., Sharon V.R., Strowd L., Venkatesh S., Wanat K.A., Wetter D.A., Worswick S., Micheletti R.G. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults // J. Am. Acad. Dermatol. 2020 Jun; 82(6): 1553–1567. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.066. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32151629.
2. Mike Cadogan. Albert Mason Stevens. Life in the Fastlane. Mar 23, 2021 <https://litfl.com/albert-mason-stevens/>
3. Mike Cadogan. Frank Chambliss Johnson. Mar 23, 2021 <https://litfl.com/frank-chambliss-johnson/>
4. Mike Cadogan. Alan Lyell. Life in the Fastlane. Nov 3, 2020 <https://litfl.com/alan-lyell/>
5. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. Epub 2017 May 2. Erratum in: Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1948. PMID: 28476287.
6. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2015; 42(1): 42–8. PubMed Abstract | Publisher Full Text | Faculty Opinions Recommendation
7. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Res. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1. PMID: 32595945; PMCID: PMC7308994.
8. Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. J Dermatolog Treat. 2005;16(5-6):278-86. doi: 10.1080/09546630500375684. PMID: 16428146.
9. Shanbhag SS, Sangwan VS, Singh A, Donthineni PR, Basu S, Srinivasan B, Agarwal S, Iyer G. Clinical Aspects of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications in India. Front Med (Lausanne). 2021 Aug 27;8:643955. doi: 10.3389/fmed.2021.643955. PMID: 34513854; PMCID: PMC8429498.
10. Capule F, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, Jittikoon J, Wichukchinda N, Alentajan-Aleta LT, Barit JJ, Casanova-Gutierrez J, Cabral-Lim L, Baltazar Reyes JP, Roa F,

- Salonga R, San Gabriel KF, Silao CL. HLA-A*24:07 as a potential biomarker for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Filipino patients. *Pharmacogenomics*. 2021 Jun;22(8):465-472. doi: 10.2217/pgs-2020-0191. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33910375; PMCID: PMC8191649.
11. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KM, Wong GA, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1194-227. doi: 10.1111/bjd.14530. PMID: 27317286.
12. Weinkle A, Pettit C, Jani A, et al. Distinguishing Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis from clinical mimickers during inpatient dermatologic consultation—a retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3): 749-757.
13. Maity S, Banerjee I, Sinha R, Jha H, Ghosh P, Mustafi S. Nikolsky's sign: A pathogenic boon. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb 28;9(2):526-530. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_889_19. PMID: 32318376; PMCID: PMC7114071.
14. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(2):157-162.
15. Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology*. 2011;118(2):265-271.
16. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):924-935.
17. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ozgul N, Yuce K. Vaginal reconstruction for vaginal obliteration secondary to Stevens Johnson syndrome: a case report and review of literature. *Oman Med J*. 2017;32(5):436-439.
18. Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens- Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns*. 2016; 42(1):20-27.
19. Reddy RB, Shekar PC, Chandra KL, Aravind R. Oral lesions associated with nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a report of 10 cases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(3):431-435.
20. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(4):e29-e33.
21. Heng JS, Malik N, Joshi N, et al. Severity of acute ocular involvement is independently associated with time to resolution of ocular disease in toxic epidermal necrolysis patients. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):251-254.
22. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong T, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine*. 2010;89(1):28-36.

23. Murari A, Singh KN. Lund and Browder chart-modified versus original: a comparative study. *Acute Crit Care*. 2019 Nov;34(4):276-281. doi: 10.4266/acc.2019.00647. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31795625; PMCID: PMC6895471.
24. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Hausteiner UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jul;88(1):60-8. doi: 10.1038/clpt.2009.252. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375998.
25. Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med*. 2012; 27(2):203-210.
26. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000 Aug;115(2):149-53. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x. PMID: 10951229.
27. Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Wolkenstein P. French referral center management of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Sin*. 2013;31(4):191-195.
28. Herndon DN. Mediators of metabolism. *J Trauma* 1981;21: 701e5.
29. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet* 2004;363:1895e902.
30. Scheidt A, Drusin LM. Bacteriologic contamination in an air-fluidized bed. *J Trauma*. 1983 Mar;23(3):241-2. doi: 10.1097/00005373-198303000-00012. PMID: 6339733.
31. Papp A, Sikora S, Evans M, Song D, Kirchhof M, Miliszewski M, Dutz J. Treatment of toxic epidermal necrolysis by a multidisciplinary team. A review of literature and treatment results. *Burns*. 2018 Jun;44(4):807-815. doi: 10.1016/j.burns.2017.10.022. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29627131.
32. Paquet, P., & Piérard, G. E. (2010). Topical treatment options for drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(15), 2447–2458. doi:10.1517/14656566.2010.51558
33. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020 Jul;9(7):426-439. doi: 10.1089/wound.2019.0977. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32520664; PMCID: PMC7307670.
34. Whiteley I, Sinclair G, Lyons AM, Riccardi R. A retrospective review of outcomes using a fecal management system in acute care patients. *Ostomy Wound Manage*. 2014 Dec;60(12):37-43. PMID: 25485551.
35. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020 Jul;9(7):426-439. doi: 10.1089/wound.2019.0977. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32520664; PMCID: PMC7307670.
36. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol*. 2020 Nov-Dec;38(6):607-612. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.016. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33341195.

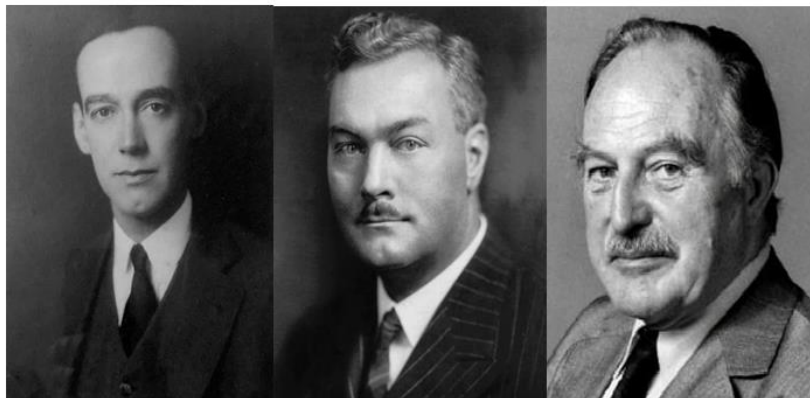
37. Huang SH, Yang PS, Wu SH, et al. Aquacel Ag with Vaseline gauze in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Burns* 2010; 36:121
38. Lindford A, Vuola J. Re: Toxic epidermal necrolysis (TEN): The Chelsea and Westminster hospital wound management algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Feb;68(2):288-9. doi: 10.1016/j.bjps.2014.09.031. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25282634.
39. Lee HY. Wound management strategies in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an unmet need. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):e87-e88. 34.
40. Koh HK, Chai ZT, Tay HW, et al. Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a cohort study of 176 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):686-693
41. Cartotto R. Burn center care of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Plast Surg*. 2017;44(3):583-595.
42. Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol*. 2015;151(3):302-307.
43. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, et al. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000;21: 199e204.
44. Oh SJ, Kwon HI, Moon SH, Ro YS, Ko JY. Toxic epidermal necrolysis with isolated neutropenia related to the use of levetiracetam. *J Dermatol*. 2016;43(8):969-971.
45. Dydyk AM, Sizemore DC, Fariba KA, Sanghavi D, Porter BR. Florida Controlled Substance Prescribing. 2022 Jan 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33428370.
46. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, et al. Acute and chronic ophthalmic involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis—a comprehensive review and guide to therapy. II. Ophthalmic disease. *Ocul Surf*. 2016;14(2):168-188.
47. Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):522-529.
48. Ciralsky JB, Sippel KC, Gregory DG. Current ophthalmologic treatment strategies for acute and chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(4):321-328.
49. Agrawal A, Pratap VB. Amniotic membrane transplantation (AMT) without the use of sutures/fibrin glue. *Nepal J Ophthalmol*. 2015;7(14):173-177.
50. Kim KH, Park SW, Kim MK, Wee WR. Effect of age and early intervention with a systemic steroid, intravenous immunoglobulin or amniotic membrane transplantation on the ocular outcomes of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(5):331-340.
51. Ma KN, Thanos A, Chodosh J, Shah AS, Mantagos IS. A novel technique for amniotic membrane transplantation in patients with acute Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf*. 2016; 14(1):31-36.
52. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:e29e33.

53. Shazib MA, Muhlbauer J, Schweiker R, Li S, Cutler C, Treister N. Long-term utilization patterns of topical therapy and clinical outcomes of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(2):373-379.
54. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):654-662.
55. Sibaud V, Eid C, Belum VR, et al. Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):e464- e469.
56. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):924-935.
57. Van Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Jen M, Canning DA, Weiss DA. Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):490.e1-490.e7.
58. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstetr Gynecol.* 2011; 4(2):81-85.
59. Buchan A, Merideth MA, Childs RW, Stratton P. Novel management of vaginal chronic graft-versus-host disease causing haematometra and haematocolpos. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
60. Ching JA, Kuykendall LV, Troy JS, Smith DJ Jr. Estrogen treatment of acetic acid burns to the vagina, cervix, and perineum: a case report and review of the literature. *J Burn Care Res.* 2014;35(5):e368-e371.
61. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-187.e16. quiz 203-204.
62. Schneider JA, Cohen PR. Prognosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):e117.)
63. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):603-625
64. Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J Burn Care Res.* 2010;31(1): 100-104.
65. Namdar T, von Wild T, Siemers F, et al. Does hypernatremia impact mortality in toxic epidermal necrolysis? *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc30.
66. Stoecklin P, Delodder F, Pantet O, Berger MM. Moderate glycemc control safe in critically ill adult burn patients: a 15 year cohort study. *Burns.* 2016;42(1):63-70.
67. Jennes S, Pierard GE, Paquet P. Deciphering supportive treatment strategies for toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf.* 2012 Nov 1;7(5):361-6. doi: 10.2174/157488612805076570. PMID: 23373547.

68. Beck A, Cooney R, Gamelli RL, Mosier MJ. Predicting mechanical ventilation and mortality: early and late indicators in Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res.* 2016;37(1):e47-e55.
69. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42(1):118-128.
70. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.)
71. Williams R, Hodge J, Ingram W. Indications for intubation and early tracheostomy in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Surg.* 2016; 211(4):684-688.e1.
72. Tsai, T.Y.; Huang, I.H.; Chao, Y.C.; Li, H.; Hsieh, T.S.; Wang, H.H.; Huang, Y.T.; Chen, C.Y.; Cheng, Y.C.; Kuo, P.H.; et al. Treating Toxic Epidermal Necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021, 84, 390–397. [CrossRef]
73. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *J Burn Care Res* 2012;33:e295-308.
74. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011;38:236-45.
75. Han, F.; Zhang, J.; Guo, Q.; Feng, Y.; Gao, Y.; Guo, L.; Hou, Y.; An, J.; Wang, X.; Yan, B.; et al. Successful treatment of Toxic Epidermal Necrolysis using plasmapheresis: A prospective observational study. *J. Crit. Care* 2017, 42, 65–68. [CrossRef] [PubMed]
76. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):147-176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z. PMID: 29188475.

Приложение

Рисунки



Frenak Chambliss Johnson
American paediatrician
1894-1934

Albert Mason Stevens
American paediatrician
1884-1945

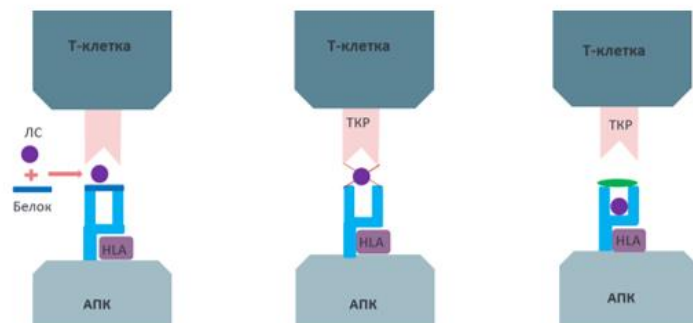
Alan Lyell
Scottish dermatologist
1917-2007

Рисунок 1. Ученые-клиницисты, в честь которых назван синдром ССД/ТЭН

Модели: 1. Гаптен/прогаптен

2. р-концепция

3. Измененный пептид



Модели активации Т-клеток при синдроме ССД/ТЭН.

1. Модель гаптена/прогаптена: лекарство или его метаболиты образуют комплекс с белками-носителями и представлены в виде гаптен-пептидов в пептидсвязывающей щели HLA молекулы.

2. Концепция р-и: лекарства напрямую нековалентно связываются с HLA и ТКР.

3. Модель измененного пептида: лекарства связываются с пептидсвязывающей щелью HLA, что приводит к изменению репертуара HLA-связывающих пептидов.

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; ТКР — Т-клеточный рецептор.

27. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Res. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1. PMID: 32595945; PMCID: PMC7308994

Рисунок 2. Основные иммунологические механизмы при ССД/ТЭН

Примечание. Рисунок адаптирован из статьи Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Res. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1. PMID: 32595945; PMCID: PMC7308994.[27]



Рисунок 3. Начальные стадии кожных изменений: слева- мишенеподобная сыпь на неизменной коже и справа сливные до сплошной эритемы элементы кожного процесса. (источник: личный архив авторов).



Рисунок 4. Поражение ладоней и стоп на начальной стадии кожного процесса. (источник: личный архив авторов).



Рисунок 5. Поражение слизистых ротовой полости, глаз и урогенитального сегмента.
(источник: личный архив авторов).



Рисунок 6. Буллы с вялой покрывкой на фоне сливных высыпаний и эриматозных участках, начальные поражения слизистой губ (источник: личный архив авторов).



Рисунок 7. Участок обнаженной дермы. (источник: личный архив авторов).



Рисунок 8. Техника выполнения псевдосимптома Никольского (патогномоничен для ССД/ТЭН) Фото из архива сайта «Атлас кожных болезней» <http://dermline.ru/htm/14a/149902.htm>



Рисунок 9. Дифференциальный диагноз лекарственных реакций с буллезными кожными проявлениями.

Определение площади поражения при Синдроме Стивенс-Джонсона и Лайэла: правила «ладони» и «девятко» (заимствовано из комбустологии)

Правило ладони при ожогах

от площади поверхности тела человека

ПРАВИЛО «ЛАДОНИ»
Способ ладони основывается на том, что площадь ладони взрослого человека составляет приблизительно 1% общей поверхности кожного покрова. При ограниченных поражениях ладонью измеряют площадь ожога, при субтотальных поражениях – площадь неповрежденных участков тела.

ПРАВИЛО «ДЕВЯТОК» Лунда -Браудера
Согласно правилу «девятко», площадь поверхности головы и шеи взрослого человека составляет 9%, одной верхней конечности – 9%, туловища спереди – 18%, туловища сзади – 18%, одной нижней конечности –18%, а промежности и наружных половых органов – 1% всей поверхности тела.

Murari A, Singh KN. Lund and Browder chart-modified versus original: a comparative study. Acute Crit Care. 2019 Nov;34(4):276-281. doi: 10.4266/acc.2019.00647. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31795625; PMCID: PMC6895471.

часть тела	расчет процента пораженной поверхности тела	
	Взрослые	Дети
Вся левая рука	9%	9%
Правая рука целиком	9%	9%
Вся голова	9%	18%
Вся грудь	9%	9%
Весь живот	9%	9%
Вся спина	18%	18%
Вся левая нога	18%	14%
Вся правая нога	18%	14%
Пах	1%	1%

Рисунок 10. Способы определения площади поражения патологическим процессом.

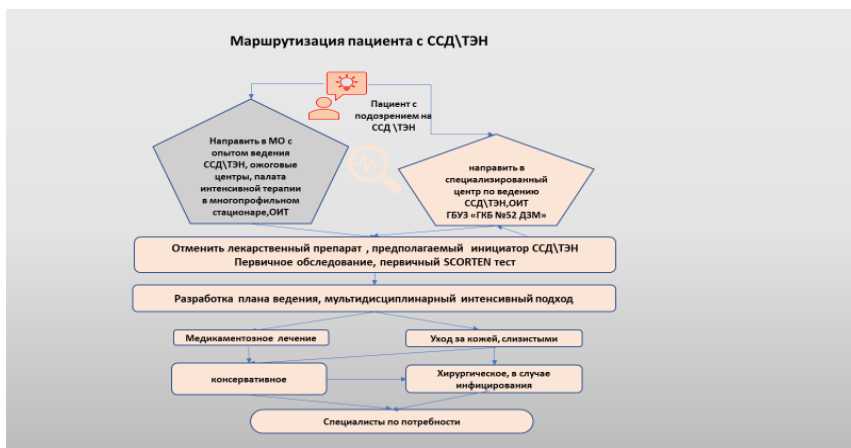


Рисунок 11. Схема маршрутизации пациента с ССД/ТЭН



Рисунок 12. Обработка пораженной кожи аэрозолем, содержащим дексапантенол.
(источник: личный архив авторов).



Рисунок 13. Стадии эпителизации эрозированных поверхностей: образований корок слущенного эпидермиса, дно ранее образовавшихся эрозий на коже без признаков вторичного инфицирования. Отмечаются очаги эпителизации на эрозивных поверхностях (5-7 день), полностью эпителизированные эрозивные поверхности, сохраняющаяся гиперемия (14-15 день), заживший кожный процесс с сохраняющимися элементами депигментации (30 день).
(источник: личный архив авторов.)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Лекарственные препараты, задействованные в синдроме ТЭН

Препараты высокого риска
Их применение должно быть тщательно взвешено, а при диагностике ТЭН подозрение на их прием должен исключаться в первую очередь.
— Аллопуринол
— Карбамазепин
— Сульфаметоксазол (и другие антимикробные сульфаниламиды и сульфасалазин)
— Ламотриджин
— Невирапин
— НПВС (класс оксикамов; например, мелоксикам, пироксикам, теноксикам)
— Фенобарбитал
— Фенитоин
— Эторикоксиб
<i>Вальпроевая кислота не отличается повышенным риском развития ТЭН, в отличие от других противоэпилептических препаратов.</i>

Препараты с умеренным риском развития ТЭН
— Цефалоспорины
— Макролиды
— Хинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)
— Пенициллины (амоксициллин, ампициллин)
— Тетрациклины (доксциклин)
— НПВС (на основе фенилуксусной кислоты – диклофенак)
— Амифостин
— Рифампицин
— Окскарбазепин
Препараты с низким риском развития ТЭН
— Пантопразол, омепразол
— Глюкокортикоиды
— Тетразепам
— Метамизол
— Тербинафин
— Леветирацетам
Препараты, не замеченные в патогенезе ТЭН
— β -адреноблокаторы
— Ингибиторы АПФ
— Блокаторы кальциевых каналов

— Тиазидные диуретики (с сульфаниламидной структурой)
— Противодиабетические препараты сульфонилмочевины (с сульфаниламидной структурой)
— Инсулин
— НПВС (на основе пропионовой кислоты — ибупрофен)

Таблица 2. Классификация соответственно площади поражения [рисунке]

Классификация СДС\ТЭН	
диагноз	Площадь отслойки эпидермиса в %
ССД	меньше 10%
ССД\ТЭН	от 10 до 30 %
ТЭН	больше 30%

Таблица 3. Классификация офтальмологических поражений при ССД\ТЭН [7]

Классификация офтальмологических симптомов при ССД\ТЭН	
Легкие проявления	Отек век; +/-инъецирование конъюнктив; +/- хемоз.
Проявления средней тяжести	Мембранозный конъюнктивит; эпителиальные дефекты роговицы (излечимые больше 30%); +/- изъязвления, инфильтрация.
Тяжелые проявления	Формирование симблефарона (сращение задней конъюнктивальной поверхности с глазным яблоком; излечимые эпителиальные дефекты роговицы; изменение ракурсы конъюнктивального свода.

Таблица № 4. Алгоритм определения лекарственного препарата-причины развития эпидермального некролиза [24]

Критерий	Показатель	Правила применения	Баллы
Время от приема препарата и появления симптомов (до индекс-дня)	предположительно +3	от 5 до 28 дней	"-3 до 3
	совместимо +2	от 29 до 56 дней	
	вероятно, +1	от 1 до 4 дней	
	Навряд ли -1	больше 56 дней	
	исключено -3	препарат начат в день или на следующий день после появления симптомов	
	В случае предыдущей реакции на тот же препарат, изменения только для: предположительно +3: от 1 до 4 дней; вероятно: +1: от 5 до 56 дней		
Препарат, присутствующий в организме на индекс-день	определено 0	Прием препарата продолжали до индексного дня или прекращали во временном промежутке меньше чем 5 периодов полувыведения до индексного дня	"-3 до 0

	сомнительно –1	Прием препарата прекращается в момент времени до индексного дня, когда период полувыведения более чем в пять раз превышает период полувыведения, но присутствуют изменения функции печени или почек или есть подозрение на лекарственные взаимодействия	
	исключено –3	Прием препарата прекращается в момент времени до индексного дня более чем в пять раз по сравнению с периодом полувыведения, без изменений функции печени или почек, или подозрений на лекарственные взаимодействия	
предварительное отягощение\дополнительное отягощение	Положительный специфичный для синдрома и препарата 4	ССД/ТЭН после применения того же лекарства	

	положительное специфичное для болезни или препарата 2	ССД/ТЭН после приема того же препарата или реакция другого типа на то же лекарство	"-2 до 4
	положительный неспецифичный 1	Другая реакция после применения того же лекарства	
	не было/не известно -0	не известна реакция на применение препарата в анамнезе	
	отрицательно -2	отсутствие реакции на препарат ни до, ни после эпизода ССД/ТЭН	
отсутствие информации или проблем	нейтрально	Препарат отменен или не определен	"-2 до 0
	отрицательно -2	Прием препарат продолжен без нежелательных явлений	
тип препарата (распространенность)	препарат имеет сильную ассоциацию с ССД/ТЭН 3	препарат из группы высокого риска по ССД/ТЭН данным исследований	"-1 до 3
	препарат ассоциирован с ССД/ТЭН 2	Препарат зафиксирован в группе риска по ССД/ТЭН, но на низком уровне	

	препарат «под подозрением» 1	неоднозначные данные (препарат мониторируется)	
	Не известно 0	Все остальные препараты, в том числе недавно выпущенные	
	Вне подозрения -1	Нет доказательств связи с предыдущей эпидемиологией ССД/ТЭН	
Промежуточный балл = сумма всех предыдущих критериев			"-11 до 10
Другие причины	Возможно -1	Ранжировать все препараты от самого высокого до самого низкого промежуточного балла	"-1
Если хотя бы один препарат имеет промежуточный балл >3, вычитите 1 балл от оценки каждого из других препаратов, принимаемых пациентом (более вероятна другая причина)			
Окончательный показатель от -12 до 10			

Таблица 5. SCORTEN — система прогноза вероятности летальности ССД/ТЭН [26]

SCORTEN — предикторы смертности		Расчет вероятности	
Признак	Показатель	количество параметров	вероятность летальности, %
Возраст	старше 40 лет	0	1%
Частота сердечных сокращений	более 120 уд\мин	1	4%
Площадь отслойки эпидермиса	больше 10%	2	12%
Уровень азота мочевины крови	более 28 мг\дл (10 ммоль\л)	3	32%
Уровень глюкозы крови	более 252 мг\дл (14ммоль\л)	4	62%
Бикарбонаты крови	менее 20 мEq\L	5	85%
Наличие злокачественной новообразования	да	6	95%
		7	99%

Примечание. В SCORTEN один балл присваивается каждому из семи параметров, при этом увеличивающиеся баллы предсказывают более высокие показатели смертности. В части таблицы представлена вероятность в процентах в зависимости от количества баллов.

Таблица 6. Шкала оценки боли в ОРИТ на основе наблюдения
Critical Care Pain Observation Tool (CPOT)

1 Пациент находится на ИВЛ	
А. Нет. Оценивается звуковой аппарат	
Говорит естественным голосом или молчит	0 баллов
Вздыхает, стонет	+1 балл
Кричит, рыдает	+2 балла
Б. Да. Оценивается степень синхронизации с респиратором	
Синхронность с респиратором	0 баллов
Кашляет, но синхронность сохраняется	+1 балл
Борется с респиратором	+2 балла
2. Выражение лица	
Спокойное, нейтральное	0 баллов
Напряженное	+1 балл
С гримасой боли	+2 балла
3. Движение тела	
Отсутствие движений	0 баллов
Защитные движения	+1 балл
Беспорядочные движения	+2 балла
4. Напряжение мышц	
Расслаблены	0 баллов
Напряжены, ригидны	+1 балл
Очень напряжены, ригидны	+2 балла

При наборе ≤ 2 баллов, вероятно, у пациента отсутствует боль или она минимальна. Если количество баллов > 2 , у пациента неприемлемый уровень боли и необходимо применить дополнительное обезболивание или седацию.

Таблица 7. Ведение пациентов с ССД/ТЭН — основные принципы и рекомендации.

1.	Мультидисциплинарный подход, многопрофильный стационар с отделением искусственной почки и плазмоферезом.
2.	Основные эксперты в мультидисциплинарной команде: аллерголог-иммунолог, врач отделения интенсивной терапии, реаниматолог, анестезиолог, дерматолог, офтальмолог.
3.	Персонал специально обучен уходу за пациентом ССД/ТЭН, одна прикрепленная медсестра на одного больного, один младший медицинский работник на одного больного.
4.	Лечение в специализированном референс-центре, при отсутствии такового — палата интенсивной терапии при отделении аллергологии-иммунологии; при невозможности — ожоговый центр.
5.	Асептическая палата или блок (несколько палат) со специальным техническим помещением для проточно-вытяжной вентиляционной установки (не менее чем шестикратный воздухообмен в час), регулируемые температура (в пределах 25-28 градусов) и влажность воздуха, (40- 55).
6.	Инфекционный контроль: стерильные простыни, перчатки из латекса, стерильные маски у персонала.
7.	Противоожоговая кровать со встроенными системами нагрева и охлаждения, сверхнизким поверхностным давлением, возможно применение противопролежневых матрасов с минимальным давлением.
УХОД ЗА КОЖНЫМИ ПОКРОВАМИ	

1	Определить процент поражения кожи: некротические участки, участки с отслоением эпидермиса и положительным псевдосимптомом Никольского.
2	По возможности ограничить нецелесообразную смену повязок и иные избыточные манипуляции.
3	Осторожно опрыскивать кожу стерильными средствами: водой, физиологическим раствором, раствором хлоргексидина (0,05%); в случае применения не прилипающих повязок или при их смене опрыскивание проводить поверх них.
4	Отслоившийся эпидермис необходимо оставлять на месте как биологическую повязку, прокалывая и выпуская содержимое только у больших и болезненных пузырей. Не рекомендуется снимать некротические слои.
5	Наносить топические эмолиенты на всю поверхность кожи (например, смесь (50/50) 50% -го белого мягкого парафина с 50%-м жидким парафином, также можно использовать р-ры содержащие Дексапантенол (аэрозольное
6	На участках оголенной дермы показаны не прилипающие стерильные повязки.
7	Повязки, содержащие серебро, следует применять на ограниченных участках.
8	На не прилипающие сетчатые повязки можно накладывать стерильную марлю для абсорбции экссудата.
	ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ УХОД

1	При первичном обследовании обязателен осмотр офтальмолога, далее — каждые 24 часа, до выяснения вопроса, вовлечены ли слизистые глаз или нет, далее — по потребности.
2	Всем пациентам нужно проводить окрашивание флуоресцеином.
3	Следует оценить положение век в покое на наличие лагофтальма.
4	Необходимо принимать решение о необходимости трансплантации амниотической мембраны (АМТ) как на начальном этапе, так и при каждом последующем осмотре.
5	На глаза при лагофтальме для предохранения роговицы от высыхания накладывают увлажняющую повязку (влажную камеру).
6	Избегать глазных капель, содержащих консерванты
7	Наносить глазную мазь на край века каждые 2–24 часа.
8	Промывать глаза каждые 2–24 часа стерильным физиологическим раствором. Ежедневно удалять прилипшие отслоившиеся ткани.
9	При необходимости нанести местный анестетик (например, пропаракаин или тетракаин).
10	Мазь, содержащую кортикостероиды, наносить на край века и ресницы.
11	Один раз в день капать капли с ГКС всем пациентам; пациентам с любыми воспалениями глазной поверхности — по крайней мере 2 раза в день.

12	При подозрении на инфекционный конъюнктивит (при отсутствии бактериального посева) необходимо исключить грибы, местно применять хинолоны 4-го поколения
13	Избегать применения капель хлорамфеникола и мазей, содержащих тетрациклин, которые усугубляют сухость глаз
УХОД ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА	
1	Осмотр при первичном обследовании с последующим ежедневным осмотром
2	Должна иметься возможность проведения ПЦР на ВПГ, бактериальные и грибковые культуры (при подозрении на инфекцию)
3	Вазелиновую мазь следует наносить на губы с первого дня, затем — каждые 2 часа в острый период
4	Контроль боли: раствор лидокаина 2% 15 мл на одно применение с вяжущими добавками в виде полоскания каждые 3 часа и перед очищением слизистых полости рта.
5	Ежедневное очищение рта теплыми солевыми растворами для полоскания рта или губкой для полости рта. Процедуру проводить, аккуратно проводя губкой по губным и щечным бороздам, чтобы снизить риск образования фиброзных рубцов и геморрагических корок.
6	Дважды в день следует полоскать рот антисептиком.
7	Стероидную мазь во время острой фазы можно наносить до 4 раз в день

8	По потребности — полоскание рта разбавленным раствором хлор-гексидина биглюконата (2–3 раза в день)
9	По потребности (возможности) — использование пероральных покрывающих агентов для уменьшения боли
	УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРАКТ — УХОД
1	Осмотр уrogenитального тракта в рамках первичной оценки
2	В идеале: осмотр гинеколога, уролога, урогинеколога
3	В остром периоде заболевания — ежедневный осмотр.
4	При вагинальном кандидозе на фоне вагинального применения стероидов начать лечение противогрибковыми препаратами
5	В острой фазе заболевания кожу/слизистую оболочку вульвы/урогенитального тракта следует покрыть мазью и/или мажевой марлей
6	Использовать интравагинальное устройство (расширитель/тампон/вагинальная форма/рулон марли), покрытое смазанным ЛС презервативом
7	Внутривагинальные устройства можно оставлять на месте не более чем на 24 часа, после чего заменить.
8	Пациентки, которым неудобно использовать интравагинальное устройство, могут применять лекарства 2 раза в день с помощью вагинального аппликатора.
9	Применять местные анестетики (например, лидокаиновая 5% мазь) после заживления открытых язв.

10	Нестероидные мази можно применять 2 раза в день (барьер), стероидные — по усмотрению специалиста и только при контроле эффекта от лечения.
11	Крем с эстрогеном можно чередовать с нестероидными мазями.
12	При необходимости (боль, контроль водно-солевого баланса) — установка катетеров.
УПРАВЛЕНИЕ БОЛЕВЫМИ СИМПТОМАМИ	
1	Оценка и лечение болевого синдрома важна в острой фазе и лечении ран.
2	Оценка болевого синдрома каждые 4 часа.
3	У пациентов в сознании — оценка боли не реже одного раза в день.
4	Предпочтителен всегда внутривенный или пероральный путь введения обезболивающих препаратов. Внутримышечным путем следует пользоваться в исключительных случаях из-за болезненности при введении и неравномерного всасывания препаратов.
5	Обезболивание более эффективно, когда является мультимодальным
6	При слабой боли (1-3 балла по ЧРШ) можно начать с назначения таблетированной формы парацетамола (500-1000 мг до 3-4 раз в сутки). Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать из-за возможного влияния на почки и желудок.

6	При недостаточной эффективности парацетамола, схему анальгезии можно дополнить назначением таблетированных форм трамадола, при невозможности использовать таблетированные формы, возможно в/в введение
7	При умеренной боли (4-6 баллов по ЧРШ), при неэффективности предыдущей ступени, требуется подключать сильные опиоиды
8	Добавление габапентина или прегабалина — на усмотрение специалиста.
9	При невозможности пациента, по тяжести состояния, использовать дозаторы КПО, назначают постоянную внутривенную инфузию морфина или фентанила
ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ	
1	Строго соблюдать гигиену рук и другие меры инфекционного контроля.
2	Наблюдать на предмет признаков системной инфекции: спутанность сознания; гипотензия; снижение диуреза; снижение содержания кислорода.
3	Кожная инфекция может сопровождаться усилением кожной боли.
4	Активация ВПГ обычно возникает в эрозированных или везикулярных областях, которые заживают медленно (гениталии, полость рта). Необходимы мази на ВПГ.
5	У пациентов с ограничениями двигательной активности при диарее необходим контроль за фекалиями. Можно применять системы для фекального контроля.

6	Профилактическое лечение антибиотиками не рекомендуется.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	
1	Назначать системные антибиотики следует только при наличии клинических признаков инфекции.
2	При выборе системного антибиотика необходимо руководствоваться анализами микробного спектра очагов.
КОНТРОЛЬ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА	
1	Приоритет установки центральных катетеров.
2	Периферические катетеры допустимо устанавливать для сосудистого доступа на неповрежденной коже с фиксацией по возможности с неадгезивными повязками.
3	Периферические венозные каниюли меняют каждые 48 часов.
4	Контроль баланса жидкости: титровать диурез (0,5–1 мл\кг\ч), возможен неин-вазивный мониторинг с помощью катетера Фолея.
ПИТАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВЫХ ЯЗВ	
1	Поддерживать адекватное питание перорально; при необходимости используйте назогастральный зонд. Энтеральное кормление уменьшает риски стрессовых язв, бактериальной транслокации и энтерогенной инфекции.
2	Восполнять энтеральное питание парентеральным, если энтерально поступает недостаточно калорий.

3	При поражении слизистой носоглотки избегать установки назогастрального зонда.
4	Обеспечивать суточную калорийность 30–35 ккал/кг.
5	Поддерживать строгий гликемический контроль.
6	Фармакологическая профилактика стрессовых язв с помощью ИПП должна быть ограничена для пациентов с высоким риском клинически значимого кровотечения (дыхательная недостаточность; коагулопатия; заболевания печени; гемодиализ; три и более сопутствующих заболевания).
7	Больным, получающим энтеральное питание, показана фармакологическая профилактика стрессовых язв.
	ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ
1	Обследование носовых ходов при первичном осмотре, далее — ежедневно
2	Легочные мероприятия: постуральный дренаж (аккуратное поворачивание больного), бронхиальная аспирация. Орошение полости носа физиологическими солевыми растворами.
3	Тяжелое поражение ЛОР-органов в значительной степени связано с легочной инфекцией.
4.	При дисфонии и одышке необходимо использование назальной фиброоптической эндоскопии
5	Сразу после госпитализации должны быть получены рентген грудной клетки и газовый состав артериальной крови (оценка внешнего дыхания)

6	При наличии затяжных респираторных симптомов показано тщательный контроль симптомов, включая исследования функции легких и КТ высокого разрешения.
7	Пациентам с симптомами респираторного заболевания и признаками гипоксии показана волоконно-оптическая бронхоскопия.
8	Бронхоскопия должна выполняться опытным техником из-за риска постинструментального эндобронхиального кровотечения.
9	Интубация и ранняя трахеостомия при наличии поражения ротовой полости показаны: при поражении кожи более 70% и более; скорость прогрессирования кожных поражений более 15% в день; подтвержденное поражение дыхательных путей при прямой ларингоскопии; основной неврологический диагноз препятствует защите дыхательных путей.
10	Стратегия вентиляции — как при ОРДС (низкие приливы объема и ранняя про-нопозиция).