



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Руководства по скорой медицинской помощи

Скорая медицинская помощь при токсическом эпидермальном некролизе (Синдром Лайелла)

Год утверждения (частота пересмотра): **2014 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **СМП12**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество скорой медицинской помощи**

Авторы:

Е.В. Соколовский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова;

Д.В. Шустов, ассистент кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова

Методология

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств, их описание:

Поиск публикаций в электронных базах данных EMBASE, MEDLINE и PUBMED.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1)

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай – контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней

	вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств, их описание:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств;

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных

	как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций – C-D

Уровни доказательств – 2+, 2-, 3, 4

Токсический эпидермальный некролиз является редкой нозологией, частота встречаемости 4-6 случаев на 1 млн. населения в год, отличается быстрым и тяжелым течением, в связи с чем высококачественные рандомизированные исследования практически не проводились, мировой опыт основывается на клинической практике, описаниях случаев, ретроспективном анализе.

Определение

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – острая, тяжелая, токсико – аллергическая реакция кожи на медикаментозный агент, которая проявляется массивной отслойкой эпидермиса, обусловленной апоптозом

кератиноцитов, протекающая с вовлечением слизистых оболочек, с потенциально возможным летальным исходом (1-4).

Код МКБ-10

Код по МКБ X	Нозологические единицы
L51.2	Токсический эпидермальный некролиз [Лайелла]

Профилактика

Специфической профилактики заболевания нет.

Профилактика заболевания заключается в рациональном применении медикаментозных средств с учетом их переносимости (данные анамнеза, аллергическое тестирование) и недопустимости полипрогмазии.

Общие данные

Токсический эпидермальный некролиз (далее - ТЭН) возникает вследствие патологической реакции на лекарственные препараты, непредсказуемой и не зависящей от принятой дозы. Чаще встречается у женщин (женщины: мужчины = 1,5: 1). С возрастом риск возрастает. ТЭН, как правило, начинается через 7-21 дней после начала применения лекарственного препарата, тем не менее, крайне редко, может развиваться как до 7-го дня, так и после 28-го дня начала приема препарата. В большинстве случаев удается только заподозрить, какие лекарственные препараты индуцируют развитие побочной реакции. Известно более 200 различных препаратов способных вызвать токсический эпидермальный некролиз.

Чаще других токсический эпидермальный некролиз вызывают (*уровень доказательности C, 2++*):

- сульфаниламиды,
- антибиотики (хлорамфеникол, макролиды, пенициллины, фторхинолоны),

- нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота и др.),
- аллопуринол,
- противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота)
- производных пирозолона (5-7).

Болезни могут предшествовать (*уровень доказательности D, 2+*):

- интоксикация пестицидами,
- вакцинация,
- острые воспалительные заболевания

Среди инфекционных возбудителей наибольшее значение имеют вирусы: простого герпеса I и II типов, аденовирус, вирус Коксаки B5, ЕСНО-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна—Барра, вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус. Из бактериальных инфекций могут играть роль *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния и др (8-10).

Диагностика

Диагностика заболевания основывается на типичной клинической картине (*уровень доказательности D, 3-4*):.

Клиническая картина.

Выделяют 4 фазы заболевания продромальную, эруптивную, фазу кризиса и выздоровление. Для диагностики и лечения данного заболевания на догоспитальном этапе необходимо дифференцировать клиническую картину начальных 2х фаз:

Продромальная фаза чаще всего характеризуется

- повышением температуры до 38-39С, с ознобом, тахикардией
- общей слабостью
- головной и мышечно-суставными болями

- тошнотой, рвотой, диареей
- болезненностью слизистой оболочки полости рта

Эруптивная стадия (наступает через несколько часов), характеризуется:

- нарастанием тяжести общего состояния
- появлением высыпаний на коже и слизистых, особенно в складках и местах трения и давления.
- Одновременно с поражением кожи такие же изменения наблюдаются на красной кайме губ, слизистой оболочки рта, носа, верхних дыхательных путей, глотки, пищевода, желудочно-кишечного тракта, конъюнктиве глаз. Появляется светобоязнь, признаки кератоконъюнктивита, помутнения и отторжения роговицы

Кожные проявления:

- Изначально появляются воспалительные пятна в виде обширных эритем, отечные папулы, везикулы, петехиальные элементы.
- Сыпь постепенно сливается в сплошные эритемы с геморрагическим оттенком.
- **Некроз эпидермиса с последующей его отслойкой – патогномоничный признак ТЭН:** При потирании кожи отмечается выраженная болезненность, при этом появляются обширные пузыри разного размера, которые быстро сливаются. При потягивании пинцетом обрывков отслоившегося эпидермиса наблюдается выраженный симптом отслойки в пределах эритемы (симптом Никольского).
- Площадь отслойки эпидермиса может составлять более 30% поверхности тела. Любое механическое воздействие на кожу приводит к появлению обширных эрозий, **клиническая картина сходна с ожогом 2 степени**, возможно отторжение ногтевых пластинок и токсическое облысение.

Критерии установления диагноза токсического эпидермального некролиза (*уровень доказательности D, 3-4*):

- Внезапное начало
- Тяжелое общее состояние
- Быстро распространяющаяся и сливающаяся эритема, на фоне которой появляются геморрагии
- Болезненность в зоне геморрагий и неизменной кожи
- Отслойка эпидермиса с формированием гигантских пузырей и эрозий (симптом «обожженной кожи»)

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза проводится:

- на ранних стадиях - с многоформной эксудативной эритемой, скарлатиной, фототоксическими реакциями и токсидермиями;
- на поздних стадиях - с термическими ожогами, эксфолиативной эритродермией, пузырчаткой и синдромом Стивенса-Джонсона.

Синдром Стивенса-Джонсона нередко трудно отличить от начальной стадии развития синдрома Лайелла. Решающими дифференциально-диагностическими критериями являются развитие эпидермального некролиза и положительный симптом Никольского, что не характерно для синдрома Стивенса-Джонсона.

Лечение (*уровень доказательности D, 3-4*)

Лечение на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи

1. Оценить общее состояние пациента (пульс, ЧСС, артериальное давление, температуру тела, частоту дыхания, аускультация грудной клетки).

2. При установленной причине развития токсического эпидермального некролиза необходимо немедленно прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора (например, отменить медикамент).
3. Минимизировать травматизацию кожи.
4. Обеспечить периферический/центральный венозный доступ и начать внутривенное капельное введение детоксицирующих растворов (изотонический раствор, 5% раствор глюкозы, мафусол, реамберин и др.) (15).

С целью поддержания водного, электролитного, белкового баланса используют нормоволемическую гемодилюцию с элементами форсированного диуреза, под контролем показателей гемодинамики (пульс, АД, по возможности, ЦВД).

5. Внутривенное введение раствора преднизолона 5 мг/кг (но не менее 120-180 мг).
6. Подкожное введение 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина.
7. Внутривенное введение 1 мл 2% раствора супрастина, или 2 мл 0,1% раствора тавегила.
8. С целью общего обезболивания при выраженном болевом синдроме могут применяться препараты морфина гидрохлорида в разовой дозе 0,1 — 0,2 мг/кг, но не более 15 мг на одно введение. При непереносимости морфина может быть использован раствор трамадола.
9. Госпитализация пациента в реанимационное отделение ожогового центра или отделение интенсивной терапии общесоматического стационара.

Все лекарственные препараты применяются перорально или внутривенно, внутримышечное введение противопоказано!

Лечение на госпитальном этапе оказания скорой медицинской помощи в стационарном отделении скорой медицинской помощи (уровень доказательности D, 4)

- Лабораторный минимум: клинический анализ крови, альбумин, общий белок плазмы, сывороточный уровень калия, натрия, кальций и хлоридов, трансаминазы, общий билирубин и его фракции, креатинин, общий анализ мочи.
- постоянный контроль температуры окружающей среды;
- строгое соблюдение правил асептики, создание стерильного микроокружения, отказ от каких-либо прилипающих (адгезивных) материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками;
- обеспечение стабильного периферического/центрального венозного доступа вне зоны поражения;
- организация раннего энтерального питания через назогастральный катетер с последующим переходом на самостоятельный прием пищи (16);
- медикаментозный контроль боли и тревоги;

Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов может потребовать своевременной интубации и аппаратной вентиляции легких (28-30).

При диагностике/лечении пациентов с подозрением на токсический эпидермальный некролиз нельзя (уровень доказательности D, 3-4):

- Проводить аллергологические пробы (in vivo) для установления этиологического фактора.
- Использовать адгезивный перевязочный материал.

При установленной причине развития токсического эпидермального некролиза необходимо немедленно прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора (например, отменить медикамент).

Общие подходы к терапии при токсического эпидермального некролиза сходны с таковыми при термических ожогах. Однако термический ожог продолжается короткий период времени (несколько секунд),

а токсический эпидермальный некролиз прогрессирует в течение нескольких дней после госпитализации. Некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при токсическом эпидермальном некролизе.

Диагноз «токсический эпидермальный некролиз» является абсолютным показанием для госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии ближайшего ожогового центра или палаты интенсивной терапии общесоматического стационара, с целью терапии под постоянным мониторингом витальных функций.

Использованная литература.

1. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2010;36:152–63.
2. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 2007;25:348–9.
3. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: what do we know? *Ther Drug Monit* 2010;32:669–72.
4. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
6. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007;62:1439–44.
7. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. An algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic

epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60-8.

8. Dinerman M. // *Intern. Pediatrics*. – 2004. — V. 19, N 4. – P. 237 – 239.

9. Kaufman D.W., Kelly J.P. // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – V. 51. – P. 174 – 176.

10. Leaute-Labreze C., Lamireau T., Chawki D. et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – V. 83. – P. 347 – 352.

11. Chave T.A., Mortimer N.J., Sladden M.J. et al. // *Brit. J. Dermatol.* – 2005. – V. 153, N 2. – P. 241 – 253.

12. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC.. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004;123:850-855.

13. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.

14. Ito K, Hara H, Okada T, Shimojima H, Suzuki H. Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fasligand expression. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:679-80.

15. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Int J Dermatol.* 2007;46:1092–4.

16. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Levy ML, Walding D, David Y, Klish WJ. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1997;12:81-4.

17. Patterson DR, Hofland HW, Espey K, et al. Pain management. *Burns* 2004; 30: A10-A15.

18. Herndon D. Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Coll Surg.* 1995;180:340–2.

- 19 Patterson DR, Hofland HW, Espey K, et al. Pain management. *Burns* 2004; 30: A10-A15.
20. Hynes AY, Kafkala C, Daoud YJ, et al. Controversy in the use of high-dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 25-48.
21. Stella M, Clemente A, Bollero D, Risso D, Dalmasso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach: a retrospective analysis. *Burns*. 2007;33:452–9.
22. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil*. 2004;25:81–8.
23. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg*. 2005;58:504–10.
24. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 1997;36:218–21.
25. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjorberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1307-1310.
26. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-461.
27. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241-253.
28. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: Report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 2006; 33: 616-622.

29. Oplatek A, Brown K, Sen S, et al. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res* 2006; 27: 26-33.
30. Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 278-286.