

УДК 615.5:616.51 - 06

НАШ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ТОКСИЧНОГО ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ*ЛІТУС В.І., ВОЗІАНОВА С.В., ЦАПЕНКО В.І., ГАРМАШ Н.С., ДЯЧЕНКО Л.П.,
КОВАЛЬСЬКИЙ С.С., ОЗАРЕНКО С.В., БАРДАШЕВСКИЙ П.В., БІЛОНОГОВА Т.Б.*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»

Мультиформна ексудативна еритема (МЕ), синдром Стівенса-Джонсона (СС-Д), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН - синдром Лайєлла): в проявах цих захворювань багато спільного, проте деякі експерти вважають, що за етіологією та патогенезом це - різні патології [1]. Найбільш тяжкою формою проявів бульозних дерматитів є синдром Лайєлла. У 1939 році Debre et al вперше детально описали прояви токсичного епідермального некролізу [2]. Але тільки з 1956 року після публікації аналізу 4 хворих А. Lyell почали називати токсичний епідермальний некроліз синдромом Лайєлла [3]. Синдром Стівенса-Джонсона (СС-Д) був описаний А. Stevens and F. Johnson в 1922 році як «нова вулканічна лихоманка, що пов'язана зі стоматитом і запаленням очей» [4]. Мультиформну еритему (МЕ) вперше описав von Hebra в 1862 році [5]. Класифікація мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона та синдрому Лайєлла залишається предметом дискусій, в основі яких лежить неповне знання патофізіологічних механізмів цих захворювань. Між тим, гістологічна картина СС-Д і МЕ дуже схожі між собою - вражаються дві або більше слизових оболонок на доданок до ушкоджень шкіри [6].

Bastuji-Garin et al в 1993 році і Roujeau et al в 1994 році запропонували розділити СС -Д і МЕ за клінічними та етіологічними ознаками. ЕМ прояви пов'язані з мікоплазменною інфекцією [7,8]. СС-Д прояви в більшості виникають, як реакція на медикаменти. ТЕН і СС-Д, які спочатку були описані як окремі процеси, поступово були об'єднані на основі клінічної і гістологічної картини але різним ступенем тяжкості враження слизових і шкіри [9]. ТЕН - гостре, тяжке, загрозливе життю захворювання з ексфоліацією і некрозом епідермісу і слизових оболонок з залученням внутрішніх органів.

В більшості випадків ТЕН у хворих, яких лікували, був наслідком медикаментозної терапії вірусних або бактеріальних інфекцій. В двох випадках хворі пов'язують розвиток ТЕН з вживанням кави і в одному випадку ТЕН розвився на фоні повного здоров'я у жінки без шкідливих звичок і без використання медикаментів. Жінки в 2,5 разів хворіли на ТЕН частіше ніж чоловіки. Досягнення фармакології в останні десятиліття дозволило значно ефективніше лікувати різні

захворювання та покращувати якість життя медикаментозним супроводом, але, як наслідок, привело до збільшення кількості проявів побічної дії медикаментів.

Особливо гостро стоїть проблема поліпрагмації. Навіть, базуючи фармакотерапію на затверджених протоколах, хворим інколи приходиться приймати понад 10 лікарських засобів. В середньому ТЕН розвивався протягом від 5 днів до 2 тижнів з часу початку приймання препаратів. Проблемою є також неможливість виявити препарат, який можна вважати основною причиною виникнення ТЕН. Навіть наявні лабораторні методи діагностики не дозволяють вірогідно виявити медикамент, задіяний в розвитку ТЕН. Основні групи препаратів, які можуть бути етіологічними чинниками ТЕН, як при моно - так і сумісному використанні:

- сульфаніламід
- протисудомні
- амінопеніциліни
- цефалоспорини
- нестероїдні протизапальні засоби
- аллопуринол
- інгібітори АПФ
- сульфасалазин

Патогенез розвитку ТЕН відомий тільки частково. В багатьох дослідженнях показана присутність в зонах запалення при ТЕН різних клітин і факторів, які можуть впливати на розвиток патологічного процесу, але не доведено, що саме вони спричиняють ураження організму при ТЕН. Теоретично CD8+ цитотоксичні Т-клітини, а також природні кілери (NK) є основними індукторами апоптозу кератиноцитів [10,11,12]. В серії досліджень було показано, що Th1 і Th2 не мають поляризації і підтримують рівні концентрації пов'язаних з ними цитокінів.

Мало відомо про роль Th2 в розвитку ТЕН, але є припущення, що Th2 пригнічують Th1 відповідь і цим обмежують збиток від цитолітичних Т – клітин [13,14,15]. Переважають 2 теорії про механізми активації Т-клітин при ТЕН. Перша концепція – про гаптен - метаболіти препаратів, які ковалентно зв'язуються з білками організму і утворюють повний антиген, що сприймається імунною системою як чужорідний, і спричинює автоімунну атаку на тканини, в склад яких входять білки з повного антигену. Має право на існу-

вання і концепція стимуляції препаратами імунної системи: шляхом нековалентного зв'язку безпосередньо з головним комплексом гістосумістності і Т - клітинними рецепторами, що призводить до активації клітинного і гуморального імунітету [16]. Багато досліджень присвячено вивченню генетичних взаємозв'язків між ГКГ 1 алотипом і гіперчутливістю до медикаментів. Виявлено кореляцію між певними алотипами ГКГ 1 і гіперчутливістю до певних препаратів у людей азійського, африканського і європейського походження [17]. Недавні дослідження показали, що гранзим Б і перфорин являються ключовими тригерами апоптозу кератиноцитів при ТЕН [18].

Клінічні прояви. Головними ознаками ТЕН (до 90% випадків) є відторгнення епідермісу на поверхні 30% і більше від площі тіла, мляві міхури, ерозії шкіри, виразки в ротовій порожнині і на інших слизових оболонках. Хворі скаржаться на болісність висипу. Мають місце метаболічні порушення, які можуть з'являтися протягом від 1 доби до 3 місяців. МЕ відрізняється від СС-Д і ТЕН самообмеженням стану. Висипання мають 3 патогномонічні концентричні зони: центральна - темно-червона зона (з везикулою або без), блідо рожева - зона набряку та червоне периферичне кільце. Висип симетрично поширюється на дистальних відділах кінцівок з невеликими зонами ураження від 1% до 2% загальної площі тіла [19]. Слизові оболонки при МЕ залучаються мінімально, на відміну від СС-Д, де слизові задіяні у 90-100% хворих і ТЕН з 100% залученням до запалення слизових оболонок [20,21].

Продромальний період ТЕН може починатися з головного болю, лихоманки, анорексії, фарингіту, болях в суглобах, відчуття печії слизових очей, виразок в ротовій порожнині, респіраторного дистрес-синдрому, бронхіоліту [22,23]. Гострий період ТЕН проходить в декілька стадій. Спочатку можуть виникати еритематозні плями, уртикарії, розеоли, папули, пустули, невеликі міхури. Протягом декількох днів, а інколи декількох годин, невеликі міхури перетворюються на в'ялі різнокаліберні міхури коричневого або світлого кольору, наповнені серозним або серозно-геморагічним вмістом, які можуть зливатися між собою. Для наступної стадії характерні відшарування і некроз епідермісу, позитивні симптоми Нікольського і Асбо-Ганзена. На місцях відшарування епідермісу залишаються болісні ерозії, що кровоточать. Міхури і ерозії можуть інфікуватися, що обтяжує перебіг ТЕН і збільшує вірогідність смерті до 50%. Для ТЕН характерні ускладнення з боку інших органів і систем: сечовивідної і статевий, шлунково-кишкової, кровотворення, центральної нервової, бронхолегеневі порушення, кон'юнктивіти з кератитом.

Для діагностики ТЕН найбільш вірогідною залишається пункційна біопсія. Лабораторні методи діагностики потребують удосконалення і на сьогоднішній день малоінформативні. Диференційна діагностика ТЕН проводиться з: мультиформною еритемою, стафілококовим синдромом обпеченої шкіри, скарлатиною, вітряною віспою, екзантематозним пустульозом, медикаментозно індукованим лінійним IgA бульозним дерматозом [24].

Лікування ТЕН починається якомога раніше з припинення вживання будь-яких ліків, що приймалися до початку захворювання. Хворі обов'язково госпіталізуються в палати інтенсивної терапії, реанімаційне відділення або, найкраще, в опіковий центр. При відсутності можливості ведення хворого в опіковому центрі його розміщують в окремій палаті, де підтримуються максимально стерильні умови. Навколо хворого підтримують температуру повітря 30-32 С. Для місцевого лікування (за нашим досвідом, згідно протоколів) застосовують анілінові барвники, антисептики з глюкокортикоїдами. При враженні поверхні тіла більше 20% лікування проводять під пов'язками (закритим способом) з використанням раніше зазначених розчинів для зменшення впливу інфекції на перебіг захворювання. Пов'язки - не більше 4 шарів. На ділянках формування сухих струп-пов'язок, останні обрізаються та обробляються 1-2 рази на добу антисептиками. Вологі ділянки пов'язок знімаються, рани сануються та накладаються повторні пов'язки з антисептиками, але ці ділянки з підвищеною ексудацією зрошують 6-8 раз на добу до підсихання. Разом з перев'язками проводять заміну постільної білизни. Таке ведення ран проводиться до 2-х тижнів. В подальшому, коли краї струп-пов'язок починають відділятися від шкіри, накладають пов'язки з метилурациловою маззю на 2-3 доби до повного загоєння ран. Паралельно проводять моніторинг стану і при потребі санацію очей, нирок, сечостатевої системи. Постійно проводиться контроль водно-електролітного балансу і кількості альбумінів і глобулінів. Системна терапія передбачає проведення мембранного плазмаферезу з ексфузією 20% об'єму циркулюючої плазми і відновленням об'єму циркулюючої плазми фізрозчином в об'ємі 1 літр. При використанні глюкокортикостероїдів головна стратегія це якнайшвидше зменшити їх дозу до повного припинення використання. Основним критерієм початку зменшення дози глюкокортикоїдів є припинення появи нових висипань на шкірі та слизових оболонках.

В публікаціях останніх років з'явилася інформація про успішну заміну глюкокортикоїдів при лікуванні ТЕН на циклоспорин А. Основною тезою використання циклоспорину А є зменшення смертності у хворих на ТЕН в порівнян-

ні з глюкокортистероїдами та менша кількість бактеріальних ускладнень у цих хворих, які виникають на фоні глюкокортикоїдів [25]. Але ми спостерігали хвору, у якої на фоні використання циклоспорину А в комплексній терапії розвився ТЕН. Системна антибактеріальна терапія проводиться перорально або парентерально при перших ознаках бактеріальних ускладнень, з використанням непродлонгованих препаратів широкого спектру дії без нефротоксичності і які не входять в перелік препаратів високого ризику розвитку ТЕН. Препарати внутрішньовенних імуноглобулінів використовували у хворих на ТЕН для заміщення недостатньої кількості глобулінів, модулювання функції ретикулоендотеліальної системи, нейтралізації циркулюючих антигенів і аутоантитіл. Наш досвід збігається з літературними даними про можливе збільшення позитивної дії внутрішньовенних імуноглобулінів при збільшенні їх дози [26].

Клінічний приклад.

Хворий К. 1949 р.н. поступив 14.02.07 в 15.30. в реанімаційне відділення. Скарги: на болі в горлі, ротовій порожнині, печію шкіри, висипку на шкірі, сухість в ротовій порожнині, болі в серці, загальну слабкість.

Анамнез: захворів гостро 09.02.07 року, коли на фоні високої температури почав самостійно приймати сульфадиметоксин, колдрекс, через 2 години відмітив болі в ротовій порожнині, але продовжував приймати колдрекс

10-11. 02. 07 р . 12 лютого з діагнозом краснуха госпіталізований в інфекційне відділення. Приймав ін'єкції: дексаметазон в/в, глюконат кальція 10,0 в/в, супрастин і димедрол по 1 мл в/м, ампіокс 0,5 x 6 р, преднізолон 90 мг, еуфілін, реосорбілакт. Продовжувало розвиватись ураження шкіри - висипка набувала геморагічного кольору і 12 лютого ввечері почали з'являтися міхури, наповнені серозно-геморагічною рідиною з легкою ранимістю, з схильністю до злиття і утворенням великої поверхні ран. З 12. 02.07 почала відходити погано сеча, випущено 3 л сечі. З 1600 13 лютого до 1500 14 лютого було 450 мл сечі.

В анамнезі в 1978 році резекція шлунку з приводу виразки 12 п. кишки. Медикаментозної алергії до даного часу у себе не спостерігав.

Об'єктивно: загальний стан хворого дуже важкий. В свідомості. Положення в ліжку на спині. На обличчі, шиї, тулубі, ногах, руках - плямисто - геморагічна висипка, на грудях - міхури. На спині - раньова, ерозивна поверхня, шкіра мошонки десквамована. Десквамація і некроз епідермісу на поверхні тіла більш як 90%. Слизова ротової порожнини гіперемована, ерозії. ЧСС 80-84 в хв, АТ 150/80 мм.рт.ст тони серця при-

глушенні, серце не збільшене. В легенях жорстке дихання, справа внизу - вологі хрипи. Живіт при пальпації болючий, печінка +2 см. Нирки і селезінку пальпаторно визначити не вдалося. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох боків. Сечовиділення через катетер.

ОБСТЕЖЕННЯ :

14.02 Ан.крові НВ- 145г/л.Ер 4,5 г/л. Л- 5,2 г/л. п -22, м-8, С -40, лім -25, ШОЄ -20мм/час

14.02 біохім. ан. З. білок- 65.0, альбум 32,0. Альб -32,0, сеч 4,9, креат 0,099, біліруб 14,5 АЛТ 33. АСТ 55.Л.

15.02 Ан. сечі- п.в 1024, цукор- немає, білок- 0,777, Ер незм 20-60 в/з, Л 2-3 п/з. Еп. пл 10-14 в/з,слиз велика кількість

16.02. Ан.крові НВ- 142г/л.Ер 4,4 г/л. Л- 4,0 г/л. п -15, м-4, С -40, лім -40, ШОЄ -73мм/час

16.02 аналіз плазми крові - ПЦР, HSV- не виявлено.

16.02 ЕКГ Ритм синусовий регулярний. Метаболічні зміни міокарда

16.02 РВ негат, гепатит А –негат.

26.02 аналіз №2242 посів з шкіри – виділено St епідермаліс , Pс aerogenosos.

Діагноз: Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) генералізована форма в фазі розвитку. Цистостома в зв'язку з гострою затримкою сечі.

Лікування. преднізолон 120 мг, дексаметазон 32 мг, кристалоїди 3500.0 мл, колоїди 500 мл, цефтриаксон 1гр, плазмоферез з ексфузією 600.0 мл плазми через добу тричі, імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення 10% 50 мл. Для місцевого лікування застосовували анілінові барвники, антисептики з глюкокортикоїдами. Лікування проводили під пов'язками (закритим способом). Пов'язки були не більше 4 шарів і просочувались антисептиками. На ділянках де сформувалися сухі струп-пов'язки, останні обрізалися та оброблялися 1-2 рази на добу антисептиками. Вологі ділянки пов'язок знімали, рани санували та накладали повторні пов'язки з антисептиками, але ці ділянки з підвищеною ексудацією зрощували 6-8 раз на добу до підсихання. Разом з перев'язками поводили заміну постільної білизни. На фоні проведеного лікування, особливо після третього сеансу плазмаферезу і внутрішньовенного введення імуноглобуліну людини, стан хворого значно покращився. Нові висипки припинилися і було почато процедура зменшення дози глюкокортикоїдів. Через декілька днів почався процес регенерації шкіри і слизових оболонок. На момент виписки із стаціонару хворий був в задовільному стані, а дефекти епідермісу і слизових реепітелізувалися.

ВИСНОВКИ

1. Етіологія і патогенез гострих бульозних дерматитів потребує подальшого вивчення.
2. Класифікація бульозних дерматитів, на наш погляд, не досконала.
3. Враховуючи можливий блискавичний початок розвитку ТЕН лікування потрібно починати при перших проявах ТЕН або СС-Д.
4. Хворого на ТЕН обов'язково розміщують в окремій палаті, де підтримуються максимально стерильні умови. Навколо хворого підтримують температуру повітря 30-32 С.
5. Лікування повинно включати три основні складові - глюкокортикоїди, плазмаферез, внутрішньовенні глюкокортикоїди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Robert A. Schwartz, Patrick H. McDonough, and Brian W. Lee, Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69;2:173.e1-13.
2. Debre R, Lamy M, Lamotte M. L'erythrodermie bulleuses avec epidermolysse. *Bull Soc Pediatr* 1939;37:231-8.
3. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
4. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
5. Alexander MK, Cope S. Erythema multiforme exudativum major (Stevens-Johnson syndrome). *J Path Bact* 1954;68:373-80.
6. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
7. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
8. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102:28S-30S)
9. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997;24:726-9.
10. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moselehi H, Wolkenstein, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
11. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug Specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728-33.
12. Paquet P, Pierard GE, Quatresooz P. Novel treatment for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allerg Immunol* 2005;136:205-16.
13. Caproni M, Antiga E, Parodi A, Schena D, Marzano A, Quaglini P, et al. Elevated circulating CD40 ligand in patients with erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol* 2006;154:1006-7.
14. Goldsby RA, Osborne BA, Kindt TJ, editors. *Kuby immunology*. New York: W. H. Freeman and Company; 2007.
15. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2006;155:722-8.
16. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3 suppl):S74-81.
17. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
18. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
19. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012;51:889-902.
20. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
21. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
22. Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesia* 1995;50:801-3.
23. Dolan PA, Flowers FP, Araujo OE, Sheretz EF. Toxic epidermal necrolysis. *J Emerg Med* 1989;7:65-9.

24. Robert A. Schwartz, Patrick H. McDonough, and Brian W. Lee, Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69;2:173.e1-13.
25. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847-53.
26. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systemic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:424-32.

РЕЗЮМЕ

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА

Литус В.И., Возианова С.В., Цапенко И., Гармаш Н.С., Дяченко Л.П., Ковальский С.С., Озаренко С.В., Бардашевский П.В., Билоногова Т.С.

Наиболее тяжелой формой проявлений буллезных дерматитов является токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Синдром Лайелла имеет высокий процент смертности, что делает возможность ранней диагностики и начало быстрого лечения особенно актуальными. Новые знания о патогенезе развития патологических процессов при синдроме Лайелла позволяют в определенной степени понять степень различий и сходства между мультиформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом. Показано, что есть определенная генетическая предрасположенность к повышенной чувствительности к лекарствам и как результат развитие токсического эпидермального некролиза. Приводится анализ литературных данных и данных собственного опыта подходов к лечению синдрома Лайелла. На клиническом примере демонстрируется, что ведение больного синдромом Лайелла, как ожогового больного, и использование в комплексе глюкокортикоидов, плазмафереза, внутривенного иммуноглобулина человека позволяет получить хороший лечебный результат даже при 90% поражении поверхности тела.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, апоптоз, гранулизин, плазмаферез, циклоспорин, глюкокортикоиды.

SUMMARY

Our experience in the treatment of toxic epidermal necrolysis

Litus V.I., Vozianova S.V., Tsapenko I.V., Garmash N.S., Dyachenko L.P., Kowalski S.S., Ozarenko S.V., Bardashevsky P.V., Bilonogova T.S.

Manifestations of Multiformic exudative erythema (MS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN - Lyell's syndrome) diseases have much in common, but some experts believe in big difference between etiology and pathogenesis of this pathologies. Lyell's syndrome is the most severe manifestation of bullous dermatitis.

During the treatment of patients TEN in most cases was caused by medical therapy, viral or bacterial infections. In two cases TEN was associated with the consumption of coffee and in one case it was indicated on the woman with good health in anamnesis with no bad habits and medication use. Women are 2.5 times more likely to suffer TEN comparative with men. TEN developed on average from 5 days to 2 weeks from the beginning of receiving drugs. Even existing laboratory diagnostic methods do not allow to reliably identify the drug involved in the TEN development. TEN pathogenesis is partially known only. Many studies of TEN have shown the presence of different cells and factors that may affect the pathological process in the areas of inflammation, but there is no evidence that they may cause the whole body disease. There is a correlation exist between certain types of allotypes of MHC 1 and a hypersensitivity to certain drugs in people of Asian, African and European descents. The main features of TEN (90% of cases) are the rejection of the epidermis on the surface of 30% and more of a body surface, sluggish bladders, skin erosions, ulcers in the mouth and in other mucous membranes. Patients complains on painful rashes. There are metabolic disorders that may appear within 1 day to 3 months. There are typical complications of different organs and systems for TEN such as the disorders of urinary, reproductive, gastrointestinal, blood, central nervous, bronchopulmonary systems; conjunctivitis with keratitis. The needle biopsy is most likely for TEN diagnostic. Laboratory diagnostic methods are low informative and need improvement. Differential diagnostics of TEN is made between the multiforme erythema, staphylococcal syndrome of burned skin, scarlet fever, chicken pox, exsematosis pustulosis and drug-induced linear IgA bullous dermatosis. TEN treatment begins as soon as possible from stoping of use of any drugs taken before the disease start. Temperature maintains 30-32 C around the patient. A treatment should be carried out under bandages (closed method) if the damage of the body surface is more than 20%. Systemic therapy implies a membrane plasmapheresis with exfusion of 20% solution of the circulating plasma and restoration of it's circulating volume with 1 liter of physiological solution. The main strategy using glucocorticosteroids is to reduce their dose to a complete cessation as soon as possible. The main criteria for glucocorticoids dose reduction is to stop an occurrence of new lesions on the skin and mucous membranes. Intravenous immunoglobulins were used in patients with TEN to replace the lack of globulin, for modulating of reticuloendothelial system function and for neutralizing of circulating antigens and antibodies. Our experience coincides with the literature datas on the possible increase of positive effects of intravenous immunoglobulins while increasing their dosage.

Conclusions. 1. Etiology and pathogenesis of acute bullous dermatitis requires further study. 2. In our opinion the classification of bullous dermatitis is not perfect. 3. Due to a possible successful beginning of TEN treatment it should begin with the first manifestations of TEN or Stevens-Johnson syndrome. 4. TEN patients should be necessarily placed in the separate wards, supported by the most sterile conditions and air temperature 30-32 C around patient. 5. Treatment should include three main components - glucocorticoids, plasmapheresis and intravenous immunoglobulins.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, apoptosis, granulizin, plasmapheresis, cyclosporin, glucocorticoids.