

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104>

Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения

Ю. В. МОЛОЧКОВА, Ж. С. ФИЛИППОВСКАЯ, А. Г. КУПРИЯНОВА, Е. В. МИТИНА, О. В. КАРЗАНОВ, Т. Е. СУХОВА, М. С. ПЕТРОВА, Е. В. ЧЕРНЯЕВА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) – критическое жизнеугрожающее состояние, развивающееся в виде тотального отслоения эпидермиса и характеризующееся тяжелыми реакциями со стороны всех систем организма. Приведено описание двух клинических случаев со сходной клинико-лабораторной симптоматикой, в одном из которых диагноз ТЭН впоследствии был опровергнут.

Цель: анализ методов клинической и лабораторной дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся массивной отслойкой эпидермиса, у пациентов, пребывающих в ОРИТ.

Результаты. При иммуноморфологическом исследовании биоптата кожи, полученного от пациентки с торпидным течением ТЭН, обнаружена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции (МСС) базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, а также фиксация С3-компонента комплемента в МСС базального слоя эпидермиса.

Заключение. Совокупность анамнестических сведений и результатов патоморфологического исследования методом прямой иммунофлюоресценции имеет критически важное значение для установления диагноза и выбора лечебной тактики у пациентов с атипичным течением ТЭН.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз, ТЭН, пузырчатка

Для цитирования: Молочкова Ю. В., Филипповская Ж. С., Куприянова А. Г., Митина Е. В., Карзанов О. В., Сухова Т. Е., Петрова М. С., Черняева Е. В. Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 97-104. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104

Differential Diagnostics of Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) in ICU: Case Reports

Y. V. MOLOCHKOVA, Zh. S. PHILIPPOVSKAYA, A. G. KUPRIYANOVA, E. V. MITINA, O. V. KARZANOV, T. E. SUKHOVA, M. S. PETROVA, E. V. CHERNYAEVA

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a critical life-threatening condition developing as the total detachment of epidermidis and characterized by severe pathological reactions of all body systems. The current article describes two cases of TEN with similar clinical and laboratory signs. In one case the diagnosis of TEN was subsequently refused.

The objective: analysis of methods of clinical and differential diagnostics of conditions accompanied with massive epidermidis detachment in ICU patients.

Results. The immunomorphological evaluation of skin specimen obtained from the patient with a torpid form of TEN showed linear IgG fixation in the intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum and C3 fixation in the intercellular space of stratum basale.

Conclusion. The complex of anamnesis data and pathomorphological evaluation of skin are crucial for the diagnosis and treatment of patients with atypical TEN.

Key words: toxic epidermal necrolysis, TEN, pemphigus

For citations: Molochkova Yu.V., Philippovskaya Zh.S., Kupriyanova A.G., Mitina E.V., Karzanov O.V., Sukhova T.E., Petrova M.S., Chernyaeva E.V. Differential diagnostics of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in ICU: case reports. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 97-104. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104

Для корреспонденции:

Карзанов Олег Валерьевич
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Correspondence:

Oleg V. Karzanov
Email: dr_karzanov@mail.ru

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, ТЭН) – тяжелое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся массивной гибелью кератиноцитов, которое чаще всего развивается в ответ на воздействие лекарственного препарата или его метаболитов [5]. Имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические сведения позволяют отнести это состояние к относительно редким и потенциально фатальным: так, согласно данным L. E. French, ежегодная частота регистрации ТЭН не превышает 2 случаев на 1 000 000 населения [7], при этом смертность от него варьирует в пределах 25–40% [6, 7, 18]. Этиология возникновения ТЭН до

конца не ясна, однако его развитие чаще всего ассоциировано с приемом лекарственных средств, таких как ароматические антиконвульсанты, сульфаниламидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, невирапин и др. [10]. Зарегистрированы случаи возникновения ТЭН вследствие вакцинации MMR [13], у больных ВИЧ-инфекцией [2], при инфекции, вызванной *M. pneumoniae* [5], и некоторых других инфекционных заболеваниях.

В основе патогенеза ТЭН лежит иммунологическая реакция, опосредуемая цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами (цТЛ) и естественными киллерами (НК-клетками), в которой лекарствен-

ное вещество или его метаболит выступает в роли гаптена. Активированные цТЛ и НК-клетки рекрутируются в область дермально-эпидермального соединения, где они, распознав лекарственные эпитопы на поверхности кератиноцитов, вызывают их гибель по перфорин/гранзим-В-зависимому и МНС-I-зависимому путям [12, 14]. Помимо этого, специфические ТЛ экспрессируют большие количества растворимых медиаторов воспаления, таких как гранулизин, интерферон-гамма (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), которые в свою очередь усиливают и поддерживают гибель кератиноцитов [18]. ИФН- γ и ФНО- α промотируют экспрессию Fas-лиганда (FasL) кератиноцитов, что в конечном счете приводит к их FasL-опосредованному апоптозу [17, 18].

Таким образом, ТЭН является преимущественно Т-лимфоцит-зависимым заболеванием, основными задачами успешного патогенетического лечения которого служит скорейшее удаление из организма вещества, послужившего причиной его развития, и обрыв существующих патологических иммунных реакций.

В типичных случаях диагностика ТЭН не представляет существенных сложностей. Важнейшее значение имеет медикаментозный анамнез, а также имеющееся или перенесенное инфекционное заболевание.

Как следует из нижеприведенного описания, иногда под маской ТЭН могут протекать и другие тяжелые пузырьные дерматозы. В такой ситуации первостепенное значение должно быть отведено гистологическим методам исследования, результаты которых в значительной мере определяют дальнейшую лечебную тактику и прогноз.

Цель: анализ методов клинической и лабораторной дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся массивной отслойкой эпидермиса, у пациентов, пребывающих в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Проанализированы два клинических случая, сопровождавшихся массивной отслойкой эпидермиса. Использованы стандартные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, кроме того, применялась методика определения фиксации антител (АТ) и СЗ компонента комплекса методом прямой иммунофлюоресценции. Выявление фиксированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов осуществляли методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против IgG, IgA, IgM и сыворотки против третьего компонента комплекса.

Клинический случай № 1

Мужчина 25 лет госпитализирован в ОРИТ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ) в крайне тяжелом состоянии. Из ана-

мнеза известно, что пациент страдает биполярным расстройством, настоящее патологическое состояние развилось остро вследствие незавершенного суицида, когда больной одновременно принял высокую дозу ламотриджина. Вскоре после этого на коже туловища и конечностей появились обширные пузырьные высыпания. При поступлении сознание спутанное, сопор. Патологический кожный процесс имеет генерализованный островоспалительный характер. Поражено более 70% кожи, все видимые слизистые. Кожный покров диффузно гиперемирован, имеет вид ошпаренной кожи, эпидермис легко сдвигается при надавливании, обнажены обширные эрозивные поверхности. Симптом Никольского резко положительный (рис. 1 а, б).

По данным лабораторных исследований, при поступлении маркеры ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и С не обнаружены, у пациента отмечается лейко-, лимфо- и нейтропения ($2,55 \times 10^9/\text{л}$, $0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $1,87 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), гипопро-теинемия (57,2 г/л), гипергликемия (8 ммоль/л), повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ 91,8 ед/л, АСТ 125,3 ед/л), резкое повышение уровня альфа-амилазы (1 055 ед/л) и креатинкиназы (3264,4 ед/л), признаки гиперкоагуляции (протромбиновое время по Квику 28%, АЧТВ 57,5 с, D-димер 3,82 мкг/мл), метаболический алкалоз (рН 7,49, рСО₂ 43 мм рт. ст., НСО₃ 32,8 ммоль/л, АВЕ 8,4 ммоль/л, SBE 9,5 ммоль/л), резко повышен уровень прокальцитонина (3,63 нг/мл). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки левое легочное поле тотально гомогенно пониженной прозрачности, вероятнее всего, за счет наличия свободной жидкости в плевральной полости – гидроторакс? По левому и правому контуру срединной тени тонкий воздушный слой – пневмомедиастинум.

Исходя из данных анамнеза, характерных клинических и лабораторных признаков, больному установлен диагноз: ТЭН (синдром Лайелла), поверхностная эрозия роговицы, реактивный панкреатит, стрессовая гипергликемия, интоксикационный психоз на фоне биполярного расстройства.

В ОРИТ получал многокомпонентную антибактериальную терапию, высокие дозы глюкокортикоидов парентерально (метилпреднизолон до 1 г/сут), плазмаферез, инфузионную терапию, октреотид, дексмететомидин, парентеральное питание, местное лечение. На фоне проводимой терапии состояние больного удалось стабилизировать: спустя 15 дней остаточные эрозивные поверхности составляли 3% площади поверхности кожи и имели тенденцию к самостоятельной эпителизации. Для дальнейшего лечения пациент переведен в ожоговый центр НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Клинический случай № 2

Женщина 32 лет поступила в отделение дерматовенерологии МОНИКИ с жалобами на выраженную слабость, ощущение непроглатываемого



Рис. 1. Клинический случай № 1.
 а – лицо больного с синдромом Лайелла, б – туловище
 больного с синдромом Лайелла

Fig. 1. Clinical case no. 1.

а – face of the patient with Lyell's syndrome, б – body of the patient
 with Lyell's syndrome

комка в горле, боль и жжение во рту, в носу, глазах, наружных половых органах, обильные выделения из глаз, распространенные высыпания по всему

кожному покрову, сопровождающиеся зудом и болью. При осмотре состояние тяжелое. Со слов пациентки, впервые заболела 2 мес. назад, когда на фоне ОРВИ отметила появление неприятных ощущений во рту, консультирована стоматологом, назначено симптоматическое лечение. В течение последующих 2 мес. состояние неуклонно ухудшалось, развились массивное эрозивное поражение слизистой носа, рта, половых органов, субъективное затруднение глотания, выраженная боль и обильное отделяемое глаз, нарастание слабости и общих симптомов. По месту жительства выполнено исследование на АТ к десмоглеинам 1-го и 3-го типов, результат отрицательный.

На протяжении всего этого времени с целью купирования болезненных ощущений самостоятельно принимала ибупрофен в различных дозах. Наличие сопутствующих соматических заболеваний, предшествовавших эпизодов возникновения пузырей и/или эрозий на коже и слизистых пациентка отрицала.

При первичном осмотре отмечалась субфебрильная лихорадка (37,4–37,6°C). Патологический процесс на коже распространенный, островоспалительный, симметричный, с поражением кожи и всех видимых слизистых (BSA > 70%). Сыпь представлена различного размера пятнисто-папулезными ярко гиперемизированными округлыми элементами с цианотичным краем, резкими границами. На кистях, предплечьях, голенях крупные (до 3,0 см в диаметре) цианотичные пузыри с плотной крышкой, серозно-геморрагическим содержимым, местами сливающиеся в обширные поверхности. Симптом Никольского отрицательный. При лабораторном обследовании маркеры ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и С не обнаружены, отмечались незначительный тромбоцитоз ($451,0 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), выраженная лимфопения ($0,3 \times 10^9/\text{л}$), относительный моноцитоз (17,7%), относительный нейтрофилез (71,5%), СОЭ 29 мм/ч, гипопропротеинемия (61 г/л), гипоальбуминемия (30 г/л), снижение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ 4 ед/л, АСТ 12 ед/л), повышение протромбинового времени (14,3 с) и фибриногена (5,69 г/л), уровень онкомаркеров (РЭА, СА 19-9, СА 15-3, СА 125) в пределах референсных значений.

Учитывая анамнез длительного и бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных средств, отрицательные результаты анализа на АТ к десмоглеинам 1 и 3, а также характерную клиническую картину, при поступлении установлен диагноз «многоформная экссудативная эритема, буллезная форма. Синдром Стивенса – Джонсона. Блефароконъюнктивит ОУ». Была инициирована терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 80 мг/сут), антибактериальная, противогрибковая и инфузионная терапия, местное лечение. В течение последующих 4 сут состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться: число и размеры пузырей и эрозий значительно возросли, на коже туловища



Рис. 2. Клинический случай № 2.

а – эктропион век, б – кожа спины, симптом мокрой простыни

в – кожа подмышечной области

Fig. 2. Clinical case no. 2.

a – ectropion eyelid, б – skin on the back, wet shirt symptom, в – skin of the axillar area

сохранялась обильная яркая, местами сливная пятнисто-папулезная сыпь, образовались обширные участки сморщивания эпидермиса по типу «мокрой простыни» (рис. 2а, б), в области естественных складок и давления возникли крупные мокнущие эрозии (рис. 2в), локализовались участки отслоившейся кожи с формированием сухих эрозий. С учетом отрицательной динамики и формирования обширных участков отслоения эпидермиса состояние больной расценено как развивающийся синдром Лайелла, в связи с чем она переведена в ОРИТ, где проводили высокодозную терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолон до 1 г/сут), инфузионную, антибактериальную, противогрибковую и посиндромную терапию.

Ввиду нехарактерного для синдрома Лайелла анамнеза болезни (первичное поражение слизистой оболочки рта, длительное развитие процесса с по-

степенным вовлечением слизистых оболочек другой локализации и кожи и т. д.) выполнена биопсия здоровой кожи с исследованием биоптата методом прямой иммунофлуоресценции: выявлена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции (МСС) базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, а также фиксация С3-компонента комплемента в МСС базального слоя эпидермиса – таким образом получены четкие иммуноморфологические признаки вульгарной пузырчатки (рис. 3а, б). Впоследствии выполнена оценка концентрации АТ к десмоглеинам 1 и 3 (ИФА), показавшая значительно повышенный уровень АТ к десмоглеину 3 (> 200 ед/мл). После стабилизации состояния пациентки ее лечение было продолжено согласно диагнозу «вульгарная пузырчатка» в условиях дерматовенерологического отделения.

Обсуждение результатов

ТЭН как крайняя степень побочной реакции со стороны кожи обычно не представляет диагностической сложности: заболевание развивается остро, его возникновению почти всегда предшествует факт применения триггерного лекарственного вещества.

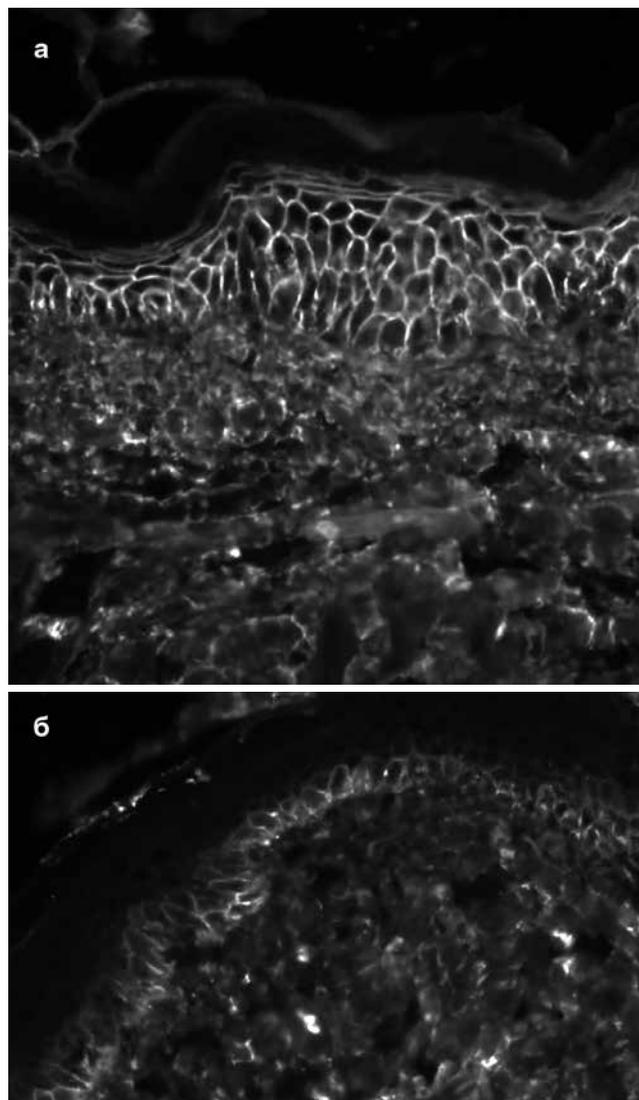


Рис. 3. Биоптат клинически интактной кожи, криостатные срезы. Метод прямой иммунофлюоресценции. Обработка антителами класса G (Fab'2 фрагмент) против иммуноглобулина человека; обработка антителами против C3-компонента комплемента (×400).

а – четкая линейная фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, б – C3-компонент комплемента в межклеточной склеивающей субстанции базального слоя эпидермиса

Fig. 3. Biopsy specimen of non-lesional skin, cryostat sections. Direct immunofluorescence method. The specimen is exposed with IgG (Fab'2 fragment) against human immunoglobulin; the specimen is exposed with antibodies against C3 complement fragment (×400).

а – linear fixation of IgG in intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum, б – C3 component of complement in intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum

Благодаря результатам, полученным в рамках крупного международного исследования EUROscar, в настоящее время определен перечень лекарственных средств, вызывающих ТЭН, а сами препараты градируются согласно риску развития этого опасного состояния [13]. Клиническая картина ТЭН

типична, характеризуется массивной отслойкой эпидермиса, что в совокупности с анамнестическими данными в большинстве случаев делает диагноз очевидным.

Однако из каждого правила имеются исключения: так, в настоящей статье нами описан случай тяжелой вульгарной пузырчатки, клинически сходный с привычными признаками ТЭН. Нередко вульгарная пузырчатка дебютирует с поражения слизистых оболочек без видимого вовлечения кожи, которая может оставаться интактной довольно долго – до нескольких месяцев, однако впоследствии без патогномичного лечения процесс неизбежно генерализуется. Такая отсроченность во времени в значительной мере обусловлена более прочным межклеточным взаимодействием кератиноцитов кожи по сравнению с таковыми взаимодействиями между эпителиоцитами слизистой оболочки. При этом ауто-АТ, направленные против антигенов МСС, фиксируются в эпидермисе еще до появления пузырей и могут быть обнаружены в материале биопсии. В процессе диагностического поиска врачи нередко ограничиваются выполнением цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистых оболочек на наличие акантолитических клеток либо исследованием крови пациента для обнаружения АТ против десмоглеинов 1-го и 3-го типов. При этом существует вероятность ложноотрицательных результатов, особенно на ранних стадиях развития заболевания [16]. В частности, в работе J. R. Stanley и M. Amagai показано, что расхождение между выявлением в крови циркулирующих АТ и обнаружением фиксированных в тканях иммуноглобулинов составляет около 20%. У нашей пациентки (клинический случай № 2) при первичном исследовании крови АТ к десмоглеинам 1 и 3 не выявлено. Это может быть объяснено высокой сорбционной способностью кожи некоторых индивидуумов. Подобный эффект известен трансплантологам, поскольку впервые был описан у пациентов с аллотрансплантатом почки и в целом нередко встречается при пересадке солидных органов. Так, крупные органы, такие как почки или сердце, способны абсорбировать очень большое количество антидонорских АТ [4, 11], практически полностью выводя их из кровотока. Однако концентрация АТ в крови стремительно возрастает после удаления [1] или серьезного повреждения [8, 20] трансплантата. Именно поэтому в трансплантологической практике выполнение биопсии с последующим иммуноморфологическим исследованием остается золотым стандартом постановки диагноза гуморального (АТ-опосредованного) отторжения. В случае с нашей пациенткой высокая концентрация АТ к десмоглеину 3-го типа была выявлена при повторном исследовании крови уже после генерализации процесса и массивного повреждения значительной части кожи.

Другим объяснением данного феномена может служить предположение о первичной аутоиммун-

ной атаке на минорные АГ, такие как плакоглобин, периплакин, пемфаксин и др., участие которых в патогенезе вульгарной пузырчатки продемонстрировано целым рядом авторов [3, 9, 15], с последующим (вторичным) вовлечением в патологический процесс основных АГ-мишеней десмосомального комплекса.

Таким образом, в спорных случаях при подозрении на наличие у пациента аутоиммунного процесса,

особенно когда классические маркеры пузырчатки не выявляются или слабо выражены (отрицательный симптом Никольского, отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках, отрицательный анализ крови на десмоглеиновые АТ), выполнение биопсии кожи с последующим иммуноморфологическим исследованием служит наиболее надежным и эффективным методом диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeyi O. A., Girnita A. L., Howe J. et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches // *Transpl. Immunol.* - 2005. - Vol. 14. - P. 53-62. doi.org/10.1016/j.trim.2005.01.001.
2. Ball R., Ball L. K., Wise R. P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2001. - Vol. 20, № 2. - P. 219-223. doi.org/10.1097/00006454-200102000-00022.
3. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D. et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris // *J. Cell. Biol.* - 2001. - Vol. 14, № 4. - P. 823-834. doi.org/10.1083/jcb.153.4.823.
4. Collins B. H., Cotterell A. H., McCurry K. R. et al. Cardiac xenografts between primate species provide evidence for the importance of the alpha-galactosyl determinant in hyperacute rejection // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 5500-5510. PMID: 7537308.
5. Downey A., Jackson C., Harun N. et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2012. - Vol. 66, № 6. - P. 995-1003. doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029.
6. Estrella-Alonso A., Aramburu J. A., González-Ruiz M. Y. et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica // *Revista Bras. Terap. Intens.* - 2017. - Vol. 29, № 4. - P. 499-508. doi.org/10.5935/0103-507X.20170075.
7. French L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding // *Allergol. Intern.* - 2006. - Vol. 55. - P. 9-16. doi.org/10.2332/allergolint.55.9.
8. Halloran P. F., Schlaut J., Solez K. et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody // *Transplantation.* - 1992. - Vol. 53. - P. 550-555. doi.org/10.1097/00007890-199001000-00019.
9. Joly P., Gilbert D., Thomine E. et al. Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus // *J. Invest. Dermatol.* - 1997. - Vol. 108, № 4. - P. 469-475. doi.org/10.1111/1523-1747.ep12289720.
10. Mahar P. D., Wasiak J., Paul E. et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre // *Burns.* - 2014. - Vol. 40, № 8. - P. 1743-1747. doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.012.
11. Martin L., Guignier F., Mousson C. et al. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy // *Transplantation.* - 2003. - Vol. 76. - P. 395-400. doi.org/10.1097/01.TP.0000078895.24606.45.
12. Mittmann N., Knowles S. R., Koo M. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study // *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2012. - Vol. 13, № 1. - P. 49-54. doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000.
13. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. 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. - Vol. 128. - P. 35-44. doi: doi.org/10.1038/sj.jid.5701033.
14. Nassif A., Bensussan A., Dorothée G. et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* - 2002. - Vol. 118, № 4. - P. 728-733. doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.

REFERENCES

1. Adeyi O.A., Girnita A.L., Howe J. et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl. Immunol.*, 2005, vol. 14, pp. 53-62. doi.org/10.1016/j.trim.2005.01.001.
2. Ball R., Ball L.K., Wise R.P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, vol. 20, no. 2, pp. 219-223. doi.org/10.1097/00006454-200102000-00022.
3. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D. et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J. Cell. Biol.*, 2001, vol. 14, no. 4, pp. 823-834. doi.org/10.1083/jcb.153.4.823.
4. Collins B.H., Cotterell A.H., McCurry K.R. et al. Cardiac xenografts between primate species provide evidence for the importance of the alpha-galactosyl determinant in hyperacute rejection. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, pp. 5500-5510. PMID: 7537308.
5. Downey A., Jackson C., Harun N. et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, vol. 66, no. 6, pp. 995-1003. doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029.
6. Estrella-Alonso A., Aramburu J.A., González-Ruiz M.Y. et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Revista Bras. Terap. Intens.*, 2017, vol. 29, no. 4, pp. 499-508. doi.org/10.5935/0103-507X.20170075.
7. French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Intern.*, 2006, vol. 55, pp. 9-16. doi.org/10.2332/allergolint.55.9.
8. Halloran P.F., Schlaut J., Solez K. et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation.*, 1992, vol. 53, pp. 550-555. doi.org/10.1097/00007890-199001000-00019.
9. Joly P., Gilbert D., Thomine E. et al. Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, vol. 108, no. 4, pp. 469-475. doi.org/10.1111/1523-1747.ep12289720.
10. Mahar P.D., Wasiak J., Paul E. et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. *Burns.*, 2014, vol. 40, no. 8, pp. 1743-1747. doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.012.
11. Martin L., Guignier F., Mousson C. et al. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation.*, 2003, vol. 76, pp. 395-400. doi.org/10.1097/01.TP.0000078895.24606.45.
12. Mittmann N., Knowles S.R., Koo M. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2012, vol. 13, no. 1, pp. 49-54. doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000.
13. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. 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, vol. 128, pp. 35-44. doi: doi.org/10.1038/sj.jid.5701033.
14. Nassif A., Bensussan A., Dorothée G. et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, vol. 118, no. 4, pp. 728-733. doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.

15. Nguyen V. T., Ndoye A., Grando S. A. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine // *J. Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275. - P. 29466–29476. doi.org/10.1074/jbc.M003174200.
16. Stanley J. R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 1800–1810. doi.org/10.1056/NEJMra061111.
17. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis // *J. Investig. Dermatol.* - 2013. - Vol. 133, № 2. - P. 489–498. doi.org/10.1038/jid.2012.330.
18. Villani A. P., Rozieres A., Bensaid B. et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis // *Sci. Advances.* - 2021. - Vol. 7, № 12. - P. e0013. doi.org/10.1126/sciadv.abe0013.
19. Vocanson M., Naisbitt D. J., Nicolas J. F. Current perspective of the etiopathogenesis of delayed-type, and T-cell-mediated drug-related skin diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2020. - Vol. 145, № 4. - P. 1142–1144. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.030.
20. Wiebe C., Gibson I. W., Blydt-Hansen T. D. et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant // *Am. J. Transplant.* - 2012. - Vol. 12. - P. 1157–1167. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.
15. Nguyen V.T., Ndoye A., Grando S.A. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, pp. 29466–29476. doi.org/10.1074/jbc.M003174200.
16. Stanley J.R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 355, pp. 1800–1810. doi.org/10.1056/NEJMra061111.
17. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2013, vol. 133, no. 2, pp. 489–498. doi.org/10.1038/jid.2012.330.
18. Villani A.P., Rozieres A., Bensaid B. et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis. *Sci. Advances*, 2021, vol. 7, no. 12, pp. e0013. doi.org/10.1126/sciadv.abe0013.
19. Vocanson M., Naisbitt D.J., Nicolas J.F. Current perspective of the etiopathogenesis of delayed-type, and T-cell-mediated drug-related skin diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 4, pp. 1142–1144. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.030.
20. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am. J. Transplant.*, 2012, vol. 12, pp. 1157–1167. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Молочкова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ,
руководитель отделения дерматовенерологии.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>

Филипповская Жанна Станиславовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
кардиореанимации и интенсивной терапии.
<https://orcid.org/0000-0002-5346-7048>

Митина Елена Владимировна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии 2.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5967-5916>

Карзанов Олег Валерьевич

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник кафедры
дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>

Куприянова Анна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отделения морфологической диагностики отдела онкологии.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Сухова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник кафедры
дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research Clinical Institute,
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.

Yulia V. Molochkova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department
of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development, Head of Dermatovenereology
Department.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>

Zhanna S. Philippovskaya

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and
Cardiac Intensive Care Department.
<https://orcid.org/0000-0002-5346-7048>

Elena V. Mitina

Anesthesiologist and Emergency Physician,
Anesthesiology and Intensive Care Department 2.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5967-5916>

Oleg V. Karzanov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of
Department of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty
for Medical Professional Development.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>

Anna G. Kupriyanova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Morphological Diagnostics Unit, Department of Oncology.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Tatyana E. Sukhova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Department
of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development.

Петрова Марина Сергеевна

врач-дерматовенеролог,
научный сотрудник кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ.

Черняева Екатерина Валерьевна

клинический ординатор кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>

Marina S. Petrova

Dermatovenerologist, Researcher of Department of
Dermatovenerology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development.

Ekaterina V. Chernyaeva

Resident of Department of Dermatovenerology and Skin
Cancer, Faculty for Medical Professional Development.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>