

УДК 616-053.2-085.2/3-056.3:615.065:615.099.036.2-06

О.М. Охотнікова^{1,2}, Т.М. Ткачова^{1,2}, А.С. Андрійко¹, І.О. Кур'ян¹

Віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці епізоду синдрому Лайєлла

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 69-78. doi 10.15574/SP.2021.115.69

For citation: Okhotnikova OM, Tkachova TM, Andriyko AS, Kurian IO. (2021). Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 69-78. doi 10.15574/SP.2021.115.69

Наведено огляд літератури щодо віддалених наслідків синдрому Лайєлла (однієї з форм токсичного епідермального некролізу). Серед них: хронічна екзема з ксерозом і свербіжем, депігментація шкіри, гіпертрофічні і колоїдні рубці, ураження нігтів, очей (серед них синдром «сухого ока») і хронічний кон'юнктивіт з/без облітерації носослізних протоків), захворювання нирок, легень, синдром Шегрена, тиреоїдит Хашимото та інші.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок дівчинки віком 11 років, яка перенесла синдром Лайєлла у 8-річному віці і спостерігається протягом останніх 3 років у НДСЛ «ОХМАТДИТ». Описано клінічні та лабораторно-інструментальні спостереження, а також лікувальні стратегії. Зокрема, зазначено про перегляд клінічного діагнозу, з яким дівчинка була госпіталізована, з бронхіальної астми на хронічний вторинний обструктивний бронхіт, а також про виявлення хронічного кон'юнктивіту з облітерацією носослізних протоків, хронічного синуситу, вторинної імунної недостатності, колоїдних рубців шкіри.

Висновки. Незважаючи на постійну реабілітаційну терапію та суттєве поліпшення загального стану дівчинки, не вдалося повністю відновити функцію мукоциліарного транспортування, унаслідок чого поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів, формуються бронхоектази в базальних сегментах правої легені, формується полірезистентний штам *S.aureus*, який постійно висівається з мокротиння дитини; не вдалося повністю відновити прохідність носослізних протоків і досягнути стійкої ремісії хронічного синуситу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Лайєлла, діти, віддалені наслідки, хронічний обструктивний бронхіт, обстеження, лікування.

Long-term consequences of Lyell's syndrome suffered in childhood

О.М. Okhotnikova^{1,2}, Т.М. Tkachova^{1,2}, А.С. Andriyko¹, І.О. Kurian¹¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²National Children's Specialized Hospital «OKHMADTYT», Kyiv, Ukraine

The article provides a review of literature on the long-term consequences of Lyell's syndrome (one of the forms of toxic epidermal necrolysis). Among them: chronic eczema with xerosis and itching, skin depigmentation, hypertrophic and keloid scars, nail lesions, eyes, including dry eye syndrome and chronic conjunctivitis with/without obliteration of the nasolacrimal canal, kidney disease, lung disease, Sjogren's syndrome, Hashimoto's thyroiditis and others.

Clinical case. The authors present their clinical case of an 11-year-old girl who suffered from Lyell's syndrome at the age of 8 and has been observed for the past three years, share their clinical and laboratory-instrumental observations and treatment strategies. In particular, they report about the revision of the clinical diagnosis with which the girl was admitted to the OKHMADTYT hospital, from BA to chronic secondary obstructive bronchitis, the detection of chronic conjunctivitis with obliteration of the nasolacrimal canals, chronic sinusitis, secondary immune deficiency, keloid skin scars.

Conclusions. Despite constant rehabilitation therapy and a significant improvement in the general condition of the girl, it was not possible to fully restore the function of mucociliary transport, as a result ventilation of small bronchi gradually deteriorates, bronchiectasis is observed in the basal segments of the right lung, a polyserial strain *S. aureus* is formed, which is constantly sown from the child's sputum; it was not possible to fully restore the patency of the nasolacrimal canals and achieve a stable remission of chronic sinusitis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Lyell's syndrome, children, Long-term consequences, chronic obstructive bronchitis, obesity, treatment.

Отдаленные последствия перенесенного в детском возрасте эпизода синдрома Лайелла

А.Н. Охотникова^{1,2}, Т.М. Ткачева^{1,2}, А.С. Андрійко¹, І.А. Кур'ян¹¹Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Приведен обзор литературы по отдаленным последствиям синдрома Лайелла (одной из форм токсического эпидермального некролиза). Среди них: хроническая экзема с ксерозом и зудом, депигментация и келоидные рубцы кожи, изменения ногтей, глаз (таких как синдром «сухого глаза»), хронический конъюнктивит с/без облитерации носослезных каналов), заболевания почек, легких, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото и другие.

Клинический случай. Представлен клинический случай истории болезни девочки в возрасте 11 лет, которая в 8-летнем возрасте перенесла синдром Лайелла и наблюдается в НДСБ «ОХМАТДЕТ» в течение последних 3 лет. Описаны клинические и лабораторно-инструментальные наблюдения, а также лечебные стратегии. В частности, обозначено о пересмотре клинического диагноза, с которым девочка поступила, с бронхиальной астмы на хронический вторичный обструктивный бронхит, а также о наличии хронического конъюнктивита с облитерацией носослезных каналов, хронического синусита, вторичной иммунной недостаточности, келоидных рубцов кожи.

Выводы. Несмотря на постоянную реабилитационную терапию и существенное улучшение общего состояния девочки, не удалось полностью восстановить функцию мукоцилиарного клиренса, вследствие чего медленно ухудшается вентиляция мелких бронхов, отмечается образование бронхоэктазов в базальных сегментах правого легкого, формируется полирезистентный штамм *S.aureus*, который постоянно высевается с мокроты; не удалось полностью восстановить проходимость носослезных каналов и достичь стойкой ремиссии хронического синусита.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Лайелла, дети, отдаленные последствия, хронический обструктивный бронхит, обследование, лечение.

Синдром Лайєлла, або поширений токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), визначається як гостра, тяжка, життєзагрозна алергічна реакція, що супроводжується бульозним ушкодженням шкіри (понад 30%) і слизових оболонок, епідермальним некролізом і ексfolіацією шкіри в поєднанні з тяжкою інтоксикацією та порушенням функції усіх органів і систем. Частота синдрому Лайєлла становить від 0,4 до 1,2 випадку на 1 млн осіб на рік, а смертність — понад 30%, і займає 0,3% усіх випадків медикаментозної алергії [1].

Токсичний епідермальний некроліз є однією з форм гострого токсичного бульозного дерматозу, до яких належать мультиформна ексудативна еритема (площа ураження шкіри менше 10%), синдром Стівенса—Джонса (площа ураження шкіри 10–30%), які не супроводжуються системними ураженнями.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я станом на 2006 р., найчастіше ТЕН виникає внаслідок застосування пацієнтами нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), таких як піроксикам, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, а також антибіотиків (найчастіше амоксицилін) і сульфаніламідів (найчастіше бісептол). За даними Міністерства охорони здоров'я України за 1996–2005 рр., гострі прояви синдрому Лайєлла на медикаменти того ж приблизно спектра спостерігалися у 12 випадках, із них 7 пацієнтів не мали віддалених наслідків, але зареєстровано 2 смерті від застосування ібупрофену та диклофенаку [11].

Відомо, що пацієнти з ТЕН мають різні ускладнення, які в більшості випадків спостерігаються в період одужання від гострого епізоду. Серед них: інфікування ран і дерматогенний сепсис; різні ушкодження очей (кон'юнктивіт, симблефарон, ектропіон, інтропіон, виразки рогівки, кератит, передній увеїт), мікотичні ураження порожнини рота; утворення синехій; гіпертрофічних і колоїдних рубців шкіри; стриктури уретри, стравоходу, піхви; ерозії стравоходу і кишечника (аж до перфорації), шлунково-кишкові кровотечі, гепатит, внутрішньопечінковий холестаза; каналцевий некроз і гостра ниркова недостатність; пневмонія, облітеруючий бронхіт.

Проте і віддалений термін у цих пацієнтів перебігає складно, але мало що відомо про його клінічний перебіг.

Мета — навести огляд джерел літератури щодо віддалених наслідків ТЕН; висвітлити власний клінічний досвід.

Поширення інформації щодо цієї когорти складних хронічних хворих поліпшить їх ведення й лікування, а значить — і якість їхнього життя.

У 2016 р. корейські вчені [3] навели свої спостереження щодо віддалених довготривалих наслідків синдрому Стівенса—Джонсона (ССД) або синдрому Лайєлла за період 1998–2012 рр. Серед усіх 102 обстежених пацієнтів найпоширеніші ускладнення спостерігалися з боку очей та шкіри (по 42 пацієнти). Вісцеральні органи залучалися до патологічного процесу зрідка (у 2 пацієнтів діагностована хронічна хвороба нирок, в 1 пацієнта — інтерстиціальне захворювання легень). Аутоімунні хвороби спостерігалися в 6 пацієнтів: синдром Шегрена — у 5 хворих; тиреоїдит Хашимото — в 1 особи.

Серед шкірних проблем (44,1%) домінувала хронічна екзема (31,1%), яка супроводжувалася ксерозом і свербіжем різного ступеня тяжкості. Зміни нігтів (11,4%) і постзапальна депігментація шкіри (13,7%) були довготривалими і зберігалися роками. Пізні ураження очей відмічались у 44,1% пацієнтів: синдром «сухого ока» і хронічний кон'юнктивіт — у 32,4% і 21,6% хворих відповідно; ерозія рогівки (4,9%) та симблефарон / синехії (3,9%) також мали місце. У 3 пацієнтів із цієї когорти не відмічалася залучення очей під час гострої стадії хвороби, але воно з'явилося в подальшому. В одного з них був хронічний кон'юнктивіт, що ускладнився обструкцією носослізної протоки.

N. Kamada, K. Kinoshita та ін. [7] повідомили про випадок хронічного легеневого ускладнення після одужання від ТЕН у 33-річного чоловіка. На початку ТЕН у нього спостерігалася тяжка дихальна недостатність, у зв'язку з чим проводилася штучна вентиляція легень (ШВЛ). Незважаючи на успішну екстубацію, дихальна недостатність знову з'явилася за 1 місяць потому, що стало приводом для встановлення діагнозу хронічного бронхіту з формуванням тяжкої обструктивної вентиляційної недостатності та бронхоектазів. Паралельно вже після одужання з'явилися симптоми хвороби Шегрена. Пацієнт отримував курс лікування глюкокортикостероїдами, бронходилататорами та антибіотиками, проте помер за 1,5 року після появи ТЕН. У статті автори послалися на огляд, в якому зареєстровано 13 випадків хронічних легневих ускладнень після перенесеного ТЕН або ССД. Такі випад-

Таблиця 1

Огляд джерел, в яких описані віддалені наслідки перенесеного в дитячому віці синдрому Лайєлла

№ пор.	Рік публікації	Автори	Роки спостереження	Кількість пацієнтів	Клінічні форми віддалених наслідків
1.	2016	Che-Wen YANG, Yung-Tsu CHO, Kai-Lung CHEN, Yi-Chun CHEN, Hsiang-Lin SONG, Chia-Yu CHU, Korea	1998–2012	102	Хронічна екзема з ксерозом, свербіж, депігментація шкіри (31,1%), зміна нігтів (11,4%), синдром «сухого ока» (32,4%) і хронічний кон'юнктивіт (21,6%), захворювання нирок (2%), легень (1%), синдром Шегрена (5%), тиреоїдит Хашимото (1%)
2.	2006	N. Kamada, K. Kinoshita et al.		1	Тяжкий обструктивний бронхіт, хвороби Шегрена
3.	2013	Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim et al.	–	1	Облітеруючий бронхіоліт, бронхоектазії
4.	2002	C. Ryan, J. Schulz et al.	1991–2000	11	Ураження очей (27%), нігтів (36%), депігментація шкіри (91%), облітерація вагінального каналу (10%)
5.	2011	H.M. Межирова, С.И. Бевз	2000–2010	10	Ураження очей (33,3%) і шкіри (100%): гіперпігментація шкіри, колоїдні рубці, нігтів, облітерація носослізного каналу (1 випадок)
6.	2018	J. Fakoya, P. Omenyi, P. Anthony et al.	Огляд літератури		Шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5%), дистрофія нігтів (37,5%), у всіх — ускладнення очей
7.	2019	Bayaki Saka, Abba Sefako Akakpo, Julienne Noudé Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari-Toure, Kossi Dzidzinyo et al.	1997–2017	177	Дисхромні макули (38%), периартрит (20%), гіпертрофічні рубці (2,8%), дистрофія нігтів (1,4%), випадіння волосся (1,4%), очні проблеми (36,6%): зниження зору (14,1%), симблефарон (12,7%), світлобоязнь (12,7%), синдром «сухого ока» (9,9%), сліпота (2,8%)
8.	2020	S. Ingen-Housz-Oro, A. Alves, A. Colin, R. Ouedraogo	2010–2017	57	Ураження шкіри (77%), очей (70%), ротової порожнини (49%), генітального тракту (30%) і респіраторної системи (18%)

ки класифіковані як хронічний бронхіт або бронхіоліт чи облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією та бронхоектазія.

Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim та ін. [10] у статті «Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis» (2013) навели випадок 16-річного юнака, який переніс ТЕН у віці 8 років. Однак після одужання йому знову була потрібна ШВЛ через тяжкі хронічні легеневі ускладнення у формі підгострого облітеруючого бронхіоліту з формуванням бронхоектазії. Згодом у хворого сформувалася вторинна мукоциліарна дисфункція і було кілька епізодів спонтанного пневмотораксу.

C. Ryan, J. Schulz та ін. [9] провели дослідження, метою якого було визначення частоти й варіантів віддалених наслідків ТЕН за період 1991–2000 рр. Проаналізовано наслідки 11 випадків ТЕН у дітей, серед яких було 2 хлопчики і 9 дівчат віком від 6 місяців до 15 років. Пошкодження шкіри в групі сягали у середньому 76±6% поверхні тіла (діапазон — 50–95%). Автори вважали, що причинами захворювання було застосування антибіотиків (3 дитини), протисудомних засобів (4 дитини), НПЗЗ (2 дитини) і вірусний синдром або неві-

домі агенти (2 дитини). 6 (55%) дітей потребували інтубації із середньою тривалістю 9,7±1,8 доби (діапазон — 2–14 діб). Ураження слизових оболонок у гострий період спостерігалося в 10 (91%) дітей, а очей — у 10 (91%) осіб. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 19±3 доби (діапазон — 6–40 діб). Період спостереження в середньому становив 23±13 місяців. Троє дітей не мали очевидних довготривалих наслідків хвороби. Проте в інших найчастіше страждали очі (3 дитини, або 27%), нігті (4 дитини, або 36%), в усіх дітей відзначалася строката депігментація шкіри. В 1 дитини розвинувся вагінальний стеноз від запалення слизової оболонки.

Автори статті «Особенности течения и лечения синдрома Лайелла» [8] проаналізували 10 випадків синдрому Лайєлла в дітей віком від 5 років, в яких спостерігалися гострі ускладнення (на 3-му тижні періоду одужання), зокрема: мікотичне ураження порожнини рота (у 3 хворих); усі пацієнти мали різного ступеня ураження шкіри (стійкі пігментні плями, гіпертрофічні і колоїдні рубці), зміни нігтів і слизових оболонок (утворення синехій); в 1 дитини відмічалось зрощення

носослізних протоків, що потребувало оперативного коригування.

У 2018 р. J. Fakoaya, P. Omenyi, P. Anthony та ін. проаналізували дані літератури щодо медикаментозно-індукованих випадків ССД і ТЕН [5] і повідомили про віддалені наслідки хвороби в пізній фазі, зокрема: шкірна гіпо- і гіперпігментація (62,5%), дистрофія нігтів (37,5%), у всіх — ускладнення очей. У статті навели дослідження, в якому описано пізні очні ускладнення приблизно у 50% пацієнтів із перенесеним ТЕН: синдром «сухого ока» (46% випадків), трихіаз (16%), симблефарон (14%), дистихіаз (14%), втрата зору (5%), ентропіон (5%), анкілоблефарон (2%), лагофтальм (2%) і виразки рогівки (2%). Аналіз цих випадків показав, що у 73% хворих з ураженням слизових оболонок у гострій фазі захворювання згодом трансформувалося в хронічний процес, зокрема, у виразки та стриктури рота, стравоходу, слизових оболонок статевих органів і бронхів (рідше).

В іншому дослідженні [2] опрацювали дані про хворих на ССД/ТЕН за 1997–2017 рр. Серед 177 хворих віддалені наслідки спостерігалися у вигляді дифузних дисхромних плям (38%), периартриту (20%), гіпертрофічних рубців (2,8%), дистрофії нігтів (1,4%) і випадіння волосся (1,4%). Дослідження виявило, що 36,6% тих пацієнтів, які вижили після ССД/ТЕН, мали очні проблеми, серед яких переважали: зниження гостроти зору (14,1% хворих) із подальшим формуванням симблефарону (12,7%), світлобоязнь (12,7%) і синдром «сухого ока» (9,9%). Сліпота спостерігалася у 2,8% пацієнтів.

Ще одна група лікарів опублікувала результати власного дослідження [6], до якого залучили 57 хворих, які перенесли ТЕН у період 2010–2017 рр. Частка пацієнтів, які мали скарги на тривожність і депресію, становила 54% і 21% відповідно. Повідомлялося, що специфічні для ТЕН наслідки спостерігалися з боку шкіри у 77% випадків, очей — у 7%, ротової порожнини — у 49%, генітального тракту — у 30%, респіраторної системи — у 18%.

З аналізу джерел літератури щодо цієї проблеми (таблиця 1) можна зробити такі висновки:

1. Найчастішими віддаленими наслідками ТЕН є зміни з боку шкіри у вигляді гіпертрофічних рубців, гіпер- і гіпопігментації, дистрофії нігтів, випадіння волосся, хронічної екземи.

2. Порушення з боку органа зору (синдром «сухого ока», трихіаз, симблефарон, ентропіон,

анкілоблефарон, лагофтальм, виразки рогівки, сліпота) посідають друге місце серед ускладнень.

3. Ураження слизових оболонок (кон'юнктивит, стоматит, облітерація носослізної протоки, синусит, зрідка — вагінального тракту) зустрічаються в більшості випадків в гострій період, але можуть бути клінічно значущими і у віддалений термін.

4. Хронічний обструктивний бронхіт, облітеруючий бронхіт, бронхоектазія, інтерстиціальна пневмонія є віддаленими нозологічними формами в пацієнтів, які мали в гострому періоді дихальні розлади, і спостерігаються в кожного шостого пацієнта.

5. Аутоімунна патологія (аутоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена) є рідкісними проявами віддалених наслідків ТЕН.

Клінічний випадок

З метою підтвердження висновків проведеного огляду літератури нижче наведено власний випадок хвороби дитини, яка у 8 років перехворіла на синдром Лайєлла (етіологія невідома). Під наше спостереження потрапила за 3 роки після гострого епізоду, і вже протягом 3 років триває її реабілітація.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

10.03.2015 дівчинка прийшла зі школи з високою температурою, отримала парацетамол одноразово (раніше отримувала теж), температура знизилася. 15.03.2015 дитина поскаржилася на свербіж очей та слизової оболонки піхви, на вечір з'явився генералізований макульозний висип, знову підвищилася температура. Запідозрено вітряну віспу, проведено симптоматичне лікування (парацетамол, імунофлазид). Наступного дня дитину госпіталізовано до районної лікарні, призначено інфузійну терапію, але стан погіршився за рахунок наростання інтоксикаційного та шкірного синдрому. 18.03.2015 дівчинку переведено до обласної дитячої лікарні м. Одеси в дуже тяжкому стані з важким шкірним синдромом (макуловезикулярний висип зі свербіжем), ураженням слизових (очей, піхви, рота, носа), інтоксикаційним синдромом, із системним збільшенням лімфатичних вузлів. Пізніше почалося відшарування нігтьових пластинок, а також випадіння волосся.

Під час обстеження на етапі обласної лікарні виконано:

Таблиця 2

Гематологічні показники на першому рівні обстеження

Дата	Еритроцити	Гемоглобін	Лейкоцити	п	с	л	м	е	ШОЕ	Тромбоцити
18.03.2015	3,2x10 ¹²	115 г/л	7,8x10 ⁹	10	30	46	6	8	4	231x10 ⁹
30.04.2015	3,5 x10 ¹²	116 г/л	10x10 ⁹						23	341x10 ⁹

Примітка: п – палочкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, л – лімфоцити, м – моноцити, е – еозинофіли.

Таблиця 3

Імунологічні показники на першому рівні обстеження

Дата	IgG (7,6–15,5), г/л	IgE (0–90), МЕ/мл	IgM (0,4–2,4), г/л	ЦІК, опт. од
22.04.2015	9,26	10	1,35	85

Таблиця 4

Результати інструментальних методів на першому рівні обстеження

Дата	Ультразвукове дослідження органів грудної порожнини	Рентген органів грудної клітки	Електрокардіографія/ехокардіографія
18.03.2015-30.04.2015	Печінка, селезінка, нирки — без патології; жовчний міхур — перегин в нижній третині, стінки ущільнені	Посилення легеневого малюнка в медіальних відділах, корені легень мало структуровані	Помірні дифузні зміни міокарда

Таблиця 5

Висновки вузьких спеціалістів на першому рівні обстеження

Дата	ЛОР	Окуліст	Дерматолог
18.03.2015-30.04.2015	Стоматит	Десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок	Синдром Лайєлла

1. Загальний аналіз сечі, печінкові та норкові проби — без патології, С-реактивний білок (СРБ) — норма.

2. Загальний аналіз крові — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) на тлі помірного зсуву вправо лейкоцитарної формули та помірної еозинофілії (табл. 2).

3. Імунологічне обстеження: на тлі нормальних рівнів імуноглобулінів відмічалось збільшення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), (табл. 3).

4. Інструментальне дослідження (табл. 4).

5. Огляд спеціалістів (табл. 5).

Призначене лікування: інфузійна терапія, гормонотерапія (дексаметазон, преднізолон), антибактеріальна терапія (амікацин, коломіцин, цефепім), атоксил, фуцис, місцева терапія — зилол, судокрем, аквапан L, ванночки з меладексом.

Рекомендації до виписки: кетотифен — 3 місяці; фуцис — у дозі 100 мг до 30 діб; деакурал — 1 таблетка 1 раз/добу протягом місяця; ванночки з меладексом — 5 діб, потім пантенол.

Діагноз при виписці «Токсико-епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) у формі ураження шкіри, слизових (стоматит), очей (десквамативний дерматит повік, ерозія рогівок), помірні дихальні розлади».

На даний момент стратегія лікування синдрому Лайєлла передбачає: терапію глюкокортикостероїдами у високих дозах (3–5 мг/кг і навіть 10 мг/кг у вигляді пульс-терапії протягом 3–5 діб), антибактеріальну терапію з внутрішньовенним введенням, інфузійну терапію

з глюкозо-електролітним складом, корекцію вмісту білка крові. Лікування шкіри зосереджене на створенні асептичного навколишнього середовища, промиванні ран фізіологічним розчином та обробці аніліновими фарбниками. За потреби — киснева терапія.

Спостереження в НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Госпіталізована уперше 02.07.2018 у плановому порядку у відносно задовільному стані.

Дівчинка народилася доношеною. Добре розвивалася протягом перших 3 років. Дитячий садочок відвідувала з 3 років. У дошкільному й шкільному віці хворіла рідко. Щеплена за віком без ускладнень. У березні 2015 року перенесла синдром Лайєлла (етіологія невідома).

Під час першої госпіталізації хвора скаржилася на те, що протягом останніх 3 років часто хворіє на обструктивний бронхіт, гайморит, кон'юнктивіт з явищем непрохідності носослізних каналів. Неодноразово лікувалася в пульмонологічному відділенні з діагнозом «Бронхіальна астма», отримувала інгаляційні стероїди (без значного клінічного ефекту), відхаркувальні засоби, антибіотики.

Об'єктивний стан хворої відносно задовільний. Активна, кашель вологий, нечастий, після стимуляції. Шкірні покриви чисті, на грудній клітці зберігаються колоїдні рубці. Слизова порожнини рота рожевого кольору, чиста. Слизова носових ходів помірно гіперемована, набрякла, наявний слизисто-гнійний секрет у невеликій кількості. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. Дихання спо-

Діагноз, встановлений дівчинці на початковому етапі лікування в НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Дата	Основний	Ускладнення	Супутній
29.07.2018	Вторинний хронічний бронхіт (ВН 2, ДН 0), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лайєлла)	Вторинна мукоциліарна недостатність	Порушення прохідності носослізних каналів. Хронічний синусит. Дифузний зоб 1-го ступеня. Деформація жовчного міхура. Колоїдні рубці шкіри тулуба

кійне, задишка відсутня. Аускультативно над легеньми — жорстке дихання (більше у верхніх відділах), однак у нижніх — послаблене, там же вислуховуються розсіяні вологі хрипи з обох боків, кількість яких зменшувалася після відкашлювання. Серцеві тони ритмічні, звучні, ясні. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, паренхіматозні органи не збільшені. Фізіологічні випорожнення щоденно, без патологічних домішок.

Протягом перебування в стаціонарі при перших двох госпіталізаціях проведено обстеження для уточнення діагнозу (літо-осінь 2018 року):

1. На підставі відсутності еозинофілів у мокротинні, носових виділеннях, крові, бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ); наявності низького рівня IgE (17,6 МО/мл — норма) та FeNO (7 ppb при нормі <25 ppb у дітей) у повітрі, що видихається; відсутності значущого рівня відновлення прохідності дихальних шляхів після інгаляції сальбутамолу (+6% FEV₁); низького терапевтичного ефекту від лікування інгаляційними стероїдами знятий діагноз бронхіальної астми.

2. Проведено дослідження рівня альфа-антитрипсину — 1,44 г/л — норма.

3. Проведено спірометричне дослідження — зафіксовано вентиляційну недостатність 2-го ст. за змішаним типом із перевагою бронхообструкції, медикаментозний тест із сальбутамолом — 6%.

4. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки — не виявлено аномалій розвитку та бронхоектазії, але виявлено ознаки хронічного бронхіту (потовщення стінок бронхів) і ознаки помірної гіперінфляції легеневої паренхіми.

5. Проведено бронхоскопію — виявлено слизово-катаральний ендобронхіт. Цитологічне дослідження БАЛ виявило переважання нейтрофілів без еозинофілії. Бактеріоскопія не зафіксувала кислотостійких бактерій.

6. Проведено біопсію слизової бронхів — зафіксовано атрофію слизової оболонки бронхів.

7. Проведено бактеріологічне дослідження БАЛ: *S.aureus* — $1,2 \times 10^5$, *Str.viridans* — $1,1 \times 10^2$, непатогенна *Neisseria* — $2,1 \times 10^6$.

8. Проведено імунологічне дослідження — виявлено дисбаланс у клітинній ланці імунітету.

9. З метою виключення туберкульозу проведено пробу Манту — 5 мм еритема.

10. Паралельно проведено виключення алергічного аспергильозу легень (IgE — низький, не виявлено проксимальних бронхоектазів, а також грибів у мокротинні та БАЛ). Даних на користь цієї хвороби не знайдено.

11. Для виключення аутоімунних станів вивчено ANA-скринінг та антитіла до пероксидази щитоподібної залози. Антитіл не виявлено.

Дівчинку оглянуто вузькими спеціалістами: отоларингологом, окулістом, ендокринологом, дитячим гінекологом.

У результаті обстеження дівчинці встановлено діагноз, наведений у таблиці 6.

Слід зазначити про FeNO-тест, рекомендований дітям від 4 років для диференційної діагностики бронхіальної астми та інших захворювань, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом. Згідно з *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications* [4]:

- Рекомендується використовувати FeNO для діагностики еозинофільного запалення в бронхах (сильна рекомендація, середня якість доказів).
- За необхідності FeNO можна використовувати для об'єктивного підтвердження діагнозу бронхіальної астми (слабка рекомендація, середня якість доказів).
- Рівень FeNO >50 ppb у дорослих і >35 ppb у дітей свідчить про високу ймовірність еозинофільного запалення, тому при клінічних проявах обструкції дихальних шляхів інтраназальні глюкокортикостероїди будуть ефективними (сильна рекомендація, середня якість доказів).
- Рівень FeNO 25–50 ppb (у дітей — 20–35 ppb) слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи клінічну ситуацію (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Таблиця 7

Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові в динаміці

Дата	Значення	В-лімфоцити (CD19+/CD20+)	Т-лімфоцити (CD3+)	Т-хелпери (CD3+/CD4+)	Т-супресори/цитотоксичні (CD3+/CD8+)	CD3+/4-/8-	CD3+/4+/8+	Т-NK (CD16/56+/3+)	Натур. кілери (CD16/56+/3-)	Співвідношення CD4/CD8	Висновок
31.01.2019	Лейкоцити — 5,2x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 2,1x10 ⁹ /л (40%)										Суттєво знижені Т-NK. Абсолютна кількість натуральних кілерів дещо знижена. Значно підвищений вміст дубль-позитивних Т-лімфоцитів
	% від лімф.	14	72	38	29	8,3	4,0	0,8 ↓	7,1		
	абс. x10 ⁹ /л	0,3	1,5	0,80	0,61	–	–	0,02 ↓	0,15 ↓	1,3	
15.04.2019	Лейкоцити — 7,4x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,41x10 ⁹ /л (19%)										Загальний вміст лімфоцитів та абсолютна кількість В-лімфоцитів знижені. Відносно підвищені Т-хелпери. Вміст Т-NK та абсолютна кількість натуральних кілерів значно знижені. Збільшений вміст дубль-негативних Т-лімфоцитів.
	% від лімф.	14	72	45 ↑	27	25	0,5	1,5 ↓	5,94		
	абс. x10 ⁹ /л	0,19	1,02	0,63	0,38	–	–	0,02 ↓	0,08 ↓↓	1,66	
27.06.2019	Лейкоцити — 5,45x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,9x10 ⁹ /л (35%)										Абсолютна кількість лімфоцитів — на нижній межі норми. Дещо знижений вміст В-лімфоцитів. Підвищений вміст натуральних кілерів.
	% від лімф.	15	80	44 ↑	32	7,9	1,6	3,3	7,4		
	абс. x10 ⁹ /л	0,28	1,5	0,8	0,6			0,05	0,14 ↓	1,4	
10.07.2020	Лейкоцити — 5,1x10 ⁹ /л. Лімфоцити — 1,6x10 ⁹ /л (31%)										Абсолютний вміст Т-NK та абсолютна кількість натуральних кілерів значно знижені. Відносно збільшені Т-хелпери
	% від лімф.	14	74	44 ↑	30	5,7	0	2,1	2,9		
	абс. x10 ⁹ /л	0,2	1,2	0,7	0,5			0,03 ↓	0,05 ↓↓	1,5	

- Позитивним ефектом протизапальної терапії вважається зменшення FeNO як мінімум на 20% при початковому значенні >50 ppb або більш ніж на 10 ppb — при початковому значенні <50 ppb (слабка рекомендація, низька якість доказів).

У наведеному клінічному випадку рівень FeNO 7 ppb свідчить про відсутність ознак алергічного запалення в дихальних шляхах.

Протягом 3 років спостереження:

1. Загальний аналіз крові був стабільно нормальним за загальним рівнем еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів (лейкоцитарна формула зберігала переважання нейтрофілів) із коливанням ШОЕ у межах 3–16 мм/год.

2. Загальний аналіз сечі завжди був у межах вікової норми.

3. Біохімічні показники, рівень СРБ завжди були в межах норми.

4. Імунологія (табл. 7).

Патологічних змін із боку гуморальної ланки імунної системи (IgG, IgM, IgA) не виявлено в жодному дослідженні, навіть рівень IgAсекр (320 мк/мл) був досить високим. Однак у клітинній ланці імунітету спостерігалися диспропорційні зміни поміж фракціями Т-лімфоцитів.

Проведено консультацію Ф.І. Лапія, доцента кафедри дитячих інфекцій та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Чітких даних на користь імунодефіциту не виявлено. Рекомендовано: вакцинацію проти пневмококової інфекції («Превенар»), щорічну вакцинацію проти грипу, обстеження щодо ВІЛ, гепатитів В

Результати інструментального обстеження в динаміці

Дата госпіталізації	Ультразвукове дослідження щитоподібної залози	Дослідження функції зовнішнього дихання	Рентген органів грудної клітки / комп'ютерна томографія придаткових пазух носа
02.07.2018	Анехогенне включення 3,5x2 мм у перешийку	ВН 2 за змішаним типом із перевагою бронхообструкції. проба із сальбутамолом — 6%, FV — 82%, FEV ₁ — 68%, FEF ₂₅₋₇₂ — 41%	Ro ОГК: легеневий малюнок посилений
10.09.2018	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 1 за обструктивним типом. FV — 92%, FEV ₁ — 73%, FEF ₂₅₋₇₅ — 63%	КТ: бронхітичні зміни у базальних відділах обох легень, ознаки дистальної бронхообструкції. КТ ППН: ознаки пансинуситу
28.01.2019		Варіант норми (FV — 98%, FEV ₁ — 93%, FEF ₂₅₋₇₅ — 87%)	Легеневий малюнок дифузно посилений. Вогнищевих тіней не виявлено
09.04.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД, у динаміці з незначним погіршенням від останнього дослідження	КТ ОГК і носових пазух: у базальних S9, S10 правої та S10 лівої легень зони переbronхіального ущільнення паренхіми, стінки сегментарних бронхів потовщені; ексудативний сфеноїдит, проста кіста верхньощелепної пазухи
24.06.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня. Не можна виключити хронічний тиреоїдит	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД	
10.09.2019	Щитоподібна залоза збільшена, 1-го ступеня (еутиреоз)	ВН 0, незначне зниження швидкостей протягом усього ТБД. У динаміці за рік помірне погіршення (FV — 104%, FEV ₁ — 95%, FEF ₂₅₋₇₅ — 57%)	КТ: ознаки циліндричних бронхоектазів і запальних змін дрібних бронхів у S9 правої легені. В динаміці краще; Помірна гіперплазія слизової основної та правої верхньощелепної пазухи. Кіста цієї пазухи

і С. Останні в подальшому були виключені. Від вакцинації батьки відмовилися, зважаючи на відсутність пневмокока в посівах БАЛ.

5. Проведено динамічне бактеріологічне спостереження. Із БАЛ висіяно: *Str. viridans* — $2,3 \times 10^6$, *S. aureus* — 8×10^4 , із мокротиння, зібраного методом кашльових поштовхів — *Str. viridans* — $1,8 \times 10^5$, *S. aureus* — $1,4 \times 10^3$. *S. aureus* був чутливим до: цефокситину, гентаміцину, амікацину, ванцоміцину, ципрофлоксацину, бісептолу.

Слизова носа мала флору зі спектром: *S. aureus* — I ст., *S. epidermidis* — II ст.; **зіву**: *S. aureus* — $1,4 \times 10^3$; **кон'юнктиви**: *S. aureus* — I ст., *S. epidermidis* — I ст.

Протягом 3 років зберігалася контамінація слизових *S. aureus*, *Str. viridans*, непатогенними *Neisseria* зі звуженням спектра чутливості до антибіотиків, що стало стимулом обмеження антибіотикотерапії.

6. Інструментальне дослідження проведено при кожній госпіталізації для спостереження за станом слизових шлунково-кишкового тракту і трахеобронхіального дерева (ТБД), функціональними можливостями легень і виявлення супутніх станів (табл. 8).

УЗД ОГП: на початку спостереження зафіксовано перегин у зоні шийки жовчного міхура та застій жовчі в ньому, який у подальшому зник. Інші органи — без змін.

Фіброгастроскопію проведено двічі і виявлено нормальний стан слизової шлунка та тлі дієтичного гіпоалергенного харчування.

Під час **ЕхоКГ та ЕКГ** не виявлено змін із боку серцево-судинної системи.

Бронхоскопію проведено лише на початку спостереження і виявлено дифузний слизисто-катаральний ендобронхіт. Проведено біопсію слизової оболонки бронхів. У біоптаті — дрібні фрагменти слизової оболонки бронхів з явищами вогнищевої плоскоклітинної метаплазії миготливого епітелію, у власній пластинці — розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду. Морфологічна картина може відповідати хронічному запальному процесу.

У цитограмі БАЛ спостерігалася значну кількість нейтрофілів.

Найбільш інформативними були **спірометрія** та комп'ютерна томографія (КТ). Однак показники **функції зовнішнього дихання** (ФЗД) були нестабільними і залежали від фази

Таблиця 9

Діагноз, встановлений дівчинці на момент останньої госпіталізації

Дат	Основний	Ускладнення	Супутній
20.09.2019	Вторинний хронічний бронхіт (ВН 0, ДН 0), рецидивний перебіг (стан після синдрому Лайєлла)	Циліндричні бронхоектази (S9) правої легені	Порушення прохідності носослізних протоків. Симблефарон лівої повіки. Хронічний синусит, період ремісії. Проста кіста лівої верхньощелепної пазухи. Колоїдні рубці шкіри тулуба. Вторинна імунна недостатність. Залізодефіцитна анемія 1-го ступеня. Деформація жовчного міхура

захворювання: від ВН 2-го ст. за обструктивним типом на початку спостереження до норми через рік, однак у подальшому на тлі ВН 0 спостерігалось помірне зниження швидкостей на рівні середніх і дрібних бронхів.

За даними **КТ ОГК** виявлено збереження дистальної обструкції та формування локальних бронхоектазів у сегменті S9 правої легені.

7. Під час кожної госпіталізації проведено огляд вузьких спеціалістів.

Дитину оглянуто **ендокринологом**, який її спостерігав у зв'язку з дифузним зобом I ступеня (еутиреоз), сімейно-конституційним гігантизмом. Проведено контроль рівнів гормонів щитоподібної залози та рівня антитіл до її тканин: виявлено вікові показники.

Дівчинку оглянуто **отоларингологом** із приводу хронічного синуситу та простої кісти верхньощелепної пазухи. Огляд проведено професором Косаківським А.Д.

За результатами огляду **офтальмологом** встановлено діагноз «Атризія слъзових каналів обох очей. Симблефарон лівої повіки. Помутніння рогівки обох очей».

Visus OD/OS=1. Рекомендовано оперативне втручання, яке проведено 23.07.2018 та 17.09.2018 (формування слъзових точок, слъзових каналів, промивання та зондування їх). Виконано дренування з тимчасовою ендоскопічною інтубацією носослізних протоків силіконовою системою Риклінга на правому й лівому оці відповідно. 20.09.2019 видалено стенти, але за 9 місяців потому зареєстровано відсутність повної прохідності носослізних протоків. Запропоновано інше оперативне втручання.

Дитину спостерігав **дитячий гінеколог** із приводу рецидивного вульвовагініту.

Діагноз на момент останньої госпіталізації наведено в таблиці 9.

Тактика лікування, спрямована на поліпшення очисної функції бронхів:

1. *Зменшення бактеріального навантаження на слизові*: на початку лікування — курс ванкомицину внутрішньовенно протягом 2 тижнів, потім — бісептол у дозі 480 мг по 1 таблетці 2 рази/добу протягом 3 тижнів,

у подальшому — по 1 таблетці 2 рази/тиждень тривалістю до 2 місяців у 2018 р.

2. *Покращення реології мокротиння*: лазолван внутрішньовенно (у стаціонарі) та всередину або інгаляційно курсами (або інгаміст) по 2 тижні при погіршенні відкашлювання.

3. *Зменшення бронхоспазму*: беродуал інгаляційно, за потреби.

4. *Поліпшення відкашлювання*:

— дихальна гімнастика щодня;

— масаж грудної клітки — курсами по 8–10 діб, 3 рази на рік;

— Інгаляції Лорде Гіаль (або 3% NaCl) 1–2 рази/добу постійно щодня.

5. *Посилення репаративних можливостей слизової оболонки бронхів і пазух носа*:

— Смарт Омега, Аевіт місячними курсами 2–3 рази/рік;

— Респіброн (бронхомунал) навесні та восени за схемою по 2 місяці;

— Солкосерил 2 мг внутрішньом'язово протягом 10 діб (у стаціонарі у 2018 і 2019 рр.);

— санаторно-курортне лікування на чорноморському узбережжі.

6. *Відновлення прохідності носослізних протоків*:

— Тобрекс — по 2 тижні;

— стентування лівого, а потім правого носослізних протоків (із помірним клінічним ефектом).

7. *Зменшення запалення носових ходів*: Флікс, Назонекс 1–2-місячними курсами в разі порушення прохідності, місцева антибактеріальна терапія.

За період трирічного спостереження можна відмітити поліпшення стану дівчинки:

1. Не було загострень бронхіту, які потребували госпіталізації, поступово поліпшилися показники ФЗД до норми (FVC — 98%, FEV₁ — 93%, МОС_{25–75%} — 87% станом на початок 2019 р.).

2. Підвищилася якість життя — дитина регулярно відвідує школу, заняття фізичної культури, робить ранкову пробіжку, відновила соціальні зв'язки.

3. Зменшилася кількість мокротиння при відкашлюванні.

У 2020 р. у зв'язку з епідемічним станом в Україні спостереження за дитиною велося в дистанційному режимі. Було 2 епізоди (навесні та восени) вірусної інфекції (при обстеженні на COVID-19 антигенів не виявлено), які лікувалися амбулаторно і стали тригером загострення хронічного бронхіту й синуситу (збільшилася кількість мокротиння та виділень із носа), що привело до необхідності двічі на добу проводити інгаляційну терапію з 3% NaCl, виконувати дихальну гімнастику, щоб гарно відкашлялись. Змінився характер мокротиння зі слизистого на слизисто-гнійний, з'явилися в нижніх відділах бронхів вологі хрипи, погіршилися показники гемограми. Ці явища призвели до необхідності застосування курсів антибактеріальної терапії за чутливістю флори мокротиння (навесні — азитроміцин у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 10 днів і ще 3 тижні 2 рази на тиждень; восени — ципрофлоксацин 250 мг двічі на добу протягом 2 тижнів) і відхаркувальні засоби інгаляційно (лазолван).

Однак, незважаючи на постійну реабілітаційну терапію, дотепер не вдалося повністю відновити функцію мукоциліарного транспортування (щоранку в дівчинки є потреба відкашлятися), поступово погіршується вентиляція дрібних бронхів, відмічається формування бронхоектазів у базальних сегментах правої легені; формується полізеристентний штам *S.aureus*, який постійно висівається з мокротин-

ня дитини; не вдалося повністю відновити прохідність носослізних протоків і досягти стійкої ремісії хронічного синуситу.

Висновки

1. Синдром Лайєлла, який є гострим, життєзагрозливим станом із боку шкіри і слизових оболонок із системними тяжкими проявами, хоча і досить успішно лікується, все ж залишає довготривалі наслідки, особливо з боку слизових оболонок.

2. Серед віддалених наслідків найчастіше спостерігаються: хронічний синусит, хронічний або облітеруючий бронхіт, порушення прохідності носослізних протоків, різноманітних патологічних станів із боку очей (синдром «сухого ока», симблефарон, ентропіон, виразки рогики, хронічний кон'юнктивіт, порушення прохідності носослізних протоків), запалення слизової вагінального тракту.

3. Пацієнти, які перенесли синдром Лайєлла, потребують тривалого спостереження й реабілітації спеціалістами різного профілю (пульмонологом, отоларингологом, окулістом, імунологом).

4. На сьогодні не відпрацьовані єдині стратегії профілактики й лікування віддалених ускладнень синдрому Лайєлла, що з часом призводить до погіршення якості життя пацієнтів та їх інвалідизації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Andreeva IV, Stetsyuk OYu. (2013). Allergicheskaya reatsiya na anti-biotiki. Klinicheskaya farmakologiya. 2: 5–10. [Андреева ИВ, Стецюк ОЮ. (2013). Аллергическая реакция на антибиотики. Клиническая фармакология. 2: 5–10].
2. Bayaki Saka, Aba Sefako Akakpo, Julienne Noudé Teclessou, Garba Mahamadou, Abas Mouhari—Toure et al. (2019). Ocular and Mucocutaneous Sequelae among Survivors of Stevens—Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Togo Dermatology Research and Practice. 2: 1–6.
3. Che—Wen YANG, Yung—Tsu CHO, Kai—Lung CHEN et al. (2016). Long-term Sequelae of Stevens—Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. Acta Derm Venereol. 96: 525–529.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 184 (5): 602–615.
5. Fakoya J, Omenyi P, Anthony P et al. (2018, Apr 15). Stevens—Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies. Open Access Maced J Med Sci. 6 (4): 730–738.
6. Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R et al. (2020, Apr). Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients. BJD. 182 (4): 916–926.
7. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T et al. (2006, Sep). 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. 33 (9): 616–622.
8. Mezhirova NM, Bevz SI, Adaryukova LM, Glavatskih DM, Danilova VV, Kriytina TN. (2011). Osobennosti techeniya i lecheniya sindroma Layella. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 5: 36. [Межирова НМ, Бевз СИ, Адарюкова ЛМ, Главатских ДМ, Данилова ВВ, Крицына ТН. (2011). Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. Медицина неотложных состояний. 5: 36].
9. Sheridan R, Ryan C, Schulz J. (2002). Long-Term Consequences of Toxic Epidermal Necrolysis in Children. PEDIATRICS. 109 (1): 74–78.
10. Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim, Jeong Hee Kim, Byong Kwan Son, Dae Hyun Lim. (2013, Dec). Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis. Allergy Asthma Respir Dis. 1 (4): 391–394.
11. Viktorov OP, Koliadenko VH, Matvieiev OV. (2007). Urhentni proiavy pobichnykh reaktsii z boku shkiry pry medychnomu zastosuvanni likarskykh zasobiv. Syndrom Laiiella Ratsionalna farmakoterapiya. 1: 2. [Викторов ОП, Коляденко ВГ, Матвеев ОВ. (2007). Ургентні прояви побічних реакцій з боку шкіри при медичному застосуванні лікарських засобів. Синдром Лайелла Рациональна фармакотерапія. 1: 2].

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.

Ткачева Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>.

Андрійко А.С. — інтерн кафедри педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.

Кур'ян І.О. — інтерн кафедри педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2021 р., прийнята до друку 19.04.2021 р.