

Чичерина Е.Н., Малых С.В., Акшенцева М.В.

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА

(Клиника, диагностика,

современные методы лечения)

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, г. Киров

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – тяжелое, иммуноаллергическое, лекарственно индуцированное заболевание, угрожающее жизни больного, представляющее собой острую кожно-висцеральную патологию и характеризующееся интенсивной эпидермальной отслойкой и некрозом эпидермиса с образованием обширных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках [3].

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) традиционно во всем мире называют синдромом Лайелла. В 1967 году после опроса врачей в Великобритании А. Lyell представил данные о 128 случаях синдрома, что позволило ему выделить 4 формы заболевания (лекарственную, стафилококковую, смешанную и идиопатическую), хотя ещё до его работы было опубликовано 11 сообщений, в которых описывалось аналогичное заболевание у 14 больных под маской острый пемфигус.

Синдром Лайелла (СЛ) является самой тяжелой формой острых буллезных дерматозов, представляющих собой urgentные поражения кожи различной этиологии, включающие также синдром Стивена-Джонсона и многоформную экссудативную эритему [6].

В настоящее время считается, что развитие наиболее тяжелых форм аллергических реакций с поражением кожи и их трансформация в синдром Лайелла связаны, главным образом, с приемом лекарственных препаратов [1].

Увеличение частоты развития аллергических реакций на медикаменты обусловлено ростом количества аллергенов и аутоиммунных заболеваний, применением большого количества медикаментозных средств у одного больного («лечебные коктейли»), наличием сопутствующей патологии, в том числе заболеваний печени и почек, появлением и активным использованием новых лекарственных препаратов в различных областях медицины.

Актуальность данного заболевания обусловлена также тем, что врачи всех специальностей применяют медикаментозные препараты в своей повседневной практике, и могут столкнуться с весьма тяжелыми поражениями кожи, требующими проведения неотложных терапевтических мероприятий. Поэтому каждый специалист должен быть осведомлен о возможности развития побочных эффектов, и уметь заподозрить их у своих пациентов.

По данным статистики в США тяжелые побочные реакции на фоне применения ле-

карственных средств вышли на 4 место среди основных причин смертности населения после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и острых нарушений мозгового кровообращения [3].

В России частота всех осложнений, вызванных приемом медикаментов составляет 2-3% у амбулаторных больных и 10-15% среди стационарных [1].

Возникновение синдрома Лайелла составляет 0,3% всех случаев лекарственной аллергии. Две трети случаев развития обусловлены пеницилинами, препаратами, содержащими сульфаниламидную группу и препаратами крови [3].

Этиология.

Исходя из современных данных, в развитии синдрома Лайелла выделяется 5 этиологических групп:

1. Аллергическая реакция на медикаментозное лечение. Наиболее часто синдром Лайелла связан с приемом пенициллинов, сульфаниламидов, тетрациклинов, левомецитина, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), барбитуратов, химиотерапевтических, противовирусных средств, ингибиторов АПФ. Особенно опасны сочетания антибиотиков и сульфаниламидов, а также длительное, частое и неконтролируемое применение НПВС;

2. Идиопатическая реакция с невыясненной причиной развития;

3. Реакция, развивающаяся в результате комбинации инфекционного процесса (чаще вируса простого герпеса (ВПГ) или висцеральной патологии (панкреатит, гепатит, ЯБЖ и ДПК, сахарный диабет, злокачественные новообразования) с медикаментозной терапией на фоне измененной иммунологической реактивности при непосредственном участии аллергических механизмов;

4. Описаны случаи развития ТЭН после операций трансплантации костного мозга и внутренних органов;

5. На фоне инфекционного процесса (чаще стафилококковой этиологии).

Факторы риска развития синдрома Лайелла:

- предшествующие аллергические реакции на данный препарат;
- вирусная инфекция, прежде всего, ВИЧ, вирусы герпеса, Эпштейна-Барра и цитомегаловирус;
- злокачественные новообразования и лейкозы;
- лучевая терапия, проводимая на фоне онкологических заболеваний;
- иммунизация;
- иммунодефицитные заболевания.

Патогенез.

Точный механизм развития синдрома Лайелла остается до конца не изученным. Ключевая роль в патофизиологии иммунологического от-

вета отводится активным метаболитам лекарственных веществ, или гаптенам (неполным антигенам) [1]. Гаптены необратимо конъюгируются с белками организма, в результате чего образуется полный антиген. Этот комплекс воспринимается организмом как чужеродный, вызывая аутоиммунную атаку на органы, содержащие данные белки; прежде всего, кожные покровы, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт.

Классификация.

В настоящее время единой классификации синдрома Лайелла не существует. Совместно с синдромом Стивена-Джонсона и многоформной экссудативной эритемой относится к буллезным дерматозам. Достоверно не доказано, являются ли эти заболевания отдельными нозологическими единицами или же представляют собой последовательные стадии развития одного и того же патологического процесса.

В течение заболевания можно выделить следующие периоды:

1. Продромальный период: через несколько часов или 2-3 дня после приема лекарственных средств. Развивается внезапно с тяжелого общего состояния больного: лихорадка (от 38 до 41°C), озноб, общее недомогание, слабость, головная боль, снижение или отсутствие аппетита; мучительная жажда, боли в горле, мышцах, суставах, пояснице, ринит и фарингит. Это часто приводит к неправильной диагностике ОРВИ. Отмечаются умеренная болезненность, зуд или жжение кожи, в ряде случаев - умеренное воспаление век, конъюнктивы, слизистых оболочек рта, полости носа и половых органов.

2. Критический (острый) период: прогрессируют поражения кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, присоединяются метаболические нарушения, изменение картины крови.

В острый период также выделяют несколько стадий:

- эритематозная стадия - появление высыпаний по типу многоформной экссудативной эритемы: розеола, папулы, пустулы, пузыри и эритематозные пятна на коже и слизистых оболочках;

- буллезная стадия - в течение 2-3 дней пятна превращаются в дряблые тонкостенные пузыри коричневого оттенка, неправильной формы со склонностью к слиянию; для любого типа ТЭН в этот период характерны интенсивная боль, жжение, зуд кожи, повышенная чувствительность, парестезии в местах поражения кожных покровов и здоровых участков тела - боль причиняет даже прикосновение простыни.

- десквамационная стадия - пузыри легко разрываются с эрозированием обширных цианотично-красных эрозий, резко болезненных и

кровотокающих при прикосновении к ним, выделением серозно-геморрагической жидкости. Симптомы Никольского, Асбо-Ганзена положительные. Эпидермис отслаивается чаще в виде «перчаток и носков». Кожа приобретает вид «ошпаренной кипятком» (ожог II-III стадии). Часто эрозии осложняются инфицированием.

Продолжительность острого периода ТЭН зависит от темпов прогрессирования кожных поражений и вовлечения внутренних органов, а также от своевременности и эффективности терапии. Именно эта стадия связана с самым большим риском смерти - от 30% до 70%.

3. Период выздоровления - прекращение эпидермального отслоения и реэпителизация эпидермиса. Продолжительность варьирует в зависимости от степени вовлечения кожных покровов и внутренних органов, присутствия системных инфекционных болезней и других осложнений.

Различают также три типа синдрома Лайелла: атипичный, ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен, различающиеся по типу и обширности кожных проявлений, вовлеченности поражения слизистых оболочек и внутренних органов. Классическим вариантом течения синдрома Лайелла является ТЭН без пятен.

По течению:

- сверхострое,
- острое,
- благоприятное.

Процент выздоровления больше при благоприятном течении заболевания. По данным разных авторов, летальность от данного осложнения колеблется от 30 до 70% [1].

Причины летальности:

- 1) резкая интоксикация,
- 2) значительные нарушения водно-электролитного и кислотно-основного баланса,
- 3) развитие тромбо-геморрагического синдрома,
- 4) нарушение гемодинамики и микроциркуляции,
- 5) резко выраженная гипопроотеинемия,
- 6) частое присоединение инфекционных осложнений, вплоть до сепсиса, на фоне лейкопении, потери барьерной функции кожи,
- 7) почечная, печеночная, сердечная, дыхательная недостаточности.

Диагностика.

Одним из первых методов диагностики аллергических заболеваний являлись провокационные пробы. Они помогают выявить и подтвердить этиологический фактор. Проба положительна при развитии рецидива заболевания. Провокационные пробы требуют соблюдения особой осторожности, их не проводят у пациентов, перенесших тяжелую форму токсикодер-

мии, поэтому в настоящее время для диагностики синдрома Лайелла не проводятся.

На современном этапе используются диагностические пробы, проводимые вне организма человека [3]:

- реакция агломерации лейкоцитов по Флеку,
- тест дегрануляции базофилов по Шелли,
- реакция бласттрансформации лимфоцитов,
- тромбоцитарные реакции,
- гемолитические тесты.

Эти пробы основаны на реакции клеток крови больного с тем химическим веществом, которое вызвало сенсибилизацию.

Наиболее современным методом диагностики является пункционная биопсия с использованием замороженных срезов кожи.

Определяются:

- некролиз всех слоев эпидермиса
- образование внутри- и подэпидермальных пузырей,
- в мазках-отпечатках должны отсутствовать типичные акантолитические клетки.

При биопсии высыпаний чаще всего обнаруживаются периваскулярная лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация.

Дифференциальная диагностика.

В начальных стадиях розеолезные проявления ТЭН необходимо дифференцировать от сыпи при краснухе, кори, скарлатине. Буллезную стадию синдрома Лайелла следует отличать от ветряной оспы, буллезного импетиго, многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивена-Джонсона. Десквамационную стадию - отличать от синдрома ошпаренной кожи, болезни Риттера новорожденных, истинной пузырчатки.

В дифференциальной диагностике помогают грамотно собранный анамнез, положительные симптомы Никольского и Асбо-Ганзена, серологические исследования.

Лечение.

Тактика ведения:

- обязательная госпитализация;
- больных ведут как ожоговых;
- все лекарственные средства подлежат обязательной отмене;

-гипоаллергенная диета;

-базисная, симптоматическая, местная терапия.

Базисная терапия:

Основу базисной терапии ТЭН до недавнего времени составляли глюкокортикостероиды (ГКС), а также анальгетики и антигистаминные препараты. В настоящее время эффективность ГКС, как главного компонента базовой терапии синдрома Лайелла, ставится под сомнение [3]:

- высокие дозы системных ГКС замедляют эпителизацию, способствуют деструктивным изменениям на слизистых;

- увеличивается процент септических осложнений;

- начало лечения высокими дозами ГКС не всегда приводит к торможению прогрессирования синдрома Лайелла.

Поэтому выдвигается альтернативный метод, который предусматривает ведение пациентов с синдромом Лайелла по протоколу лечения ожоговых больных, без применения ГКС. Как альтернатива, в надежде на их большую эффективность, предлагаются: Циклоспорин А (ЦсА), человеческий Ig, экстракорпоральные методы терапии [7].

Симптоматическая терапия:

1. Наркотические анальгетики;
2. Дезинтоксикационная и регидратационная терапия;
3. Заместительная терапия компонентами крови;
4. Плазмаферез и гемосорбция;
5. ГБО;
6. Ингибиторы протеаз;
7. Коррекция гемостаза;
8. Антибактериальная терапия.

С целью избежание развития инфекционных осложнений. Предпочтительнее использование местных средств.

При необходимости орального или парентерального введения антибактериальных средств, следует выбирать:

- препараты широкого спектра действия,
- под контролем чувствительности к ним микрофлоры,
- не оказывающие нефротоксического действия,
- не обладающие пролонгированным эффектом,
- избегать назначения бета-лактамов, антибиотиков, фторхинолонов, гликопептидов и тетрациклинов;

9. Гепато- и нефропротекторы;

Местное лечение:

- Вскрытие пузырей не рекомендовано.
- Орошение эрозий глюкокортикоидными аэрозолями.
- Применяют кремы, масляные болтушки, дерматоловая, ксероформную, солкосерилую мази.
- При поражении слизистых оболочек показаны вяжущие, дезинфицирующие растворы.

Клинический случай.

На примере истории заболевания нашей пациентки мы хотели бы продемонстрировать серьезность и важность этой патологии и привить некоторую настороженность врачам разных специальностей.

Больная З., 25 лет поступила 23.04.2007 г. в 19 ч. 00.

Жалобы при поступлении: выраженная об-

шая слабость, адинамия, жажда, кожный зуд, отслойка эпидермиса кожных покровов с мокнущей поверхностью в местах поражения.

Anamnesis morbi: Высыпания в виде красных пятен в области лица и грудной клетки с признаками шелушения появились в мае 2006 года, сопровождались общей слабостью. Появление высыпаний пациентка связывала с применением косметических средств, приём лекарственных средств больная отрицает. С февраля 2007 года присоединились головная боль, гипертензия, гипертермия до 39 градусов С; сохранялись высыпания в области лица, плечевого пояса, грудной клетки, общая слабость. К врачу не обращалась до марта 2007 года.

С 1 по 20 марта 2007 г. проходила стационарное лечение в терапевтическом отделении ЦРБ с Ds: Дерматит неясной этиологии. Артериальная гипертензия II ст. Риск 3. Хронический пиелонефрит вне обострения. ХПН 0. Анемия легкой степени тяжести. Гепатоспленомегалия.

Получала антибактериальную, гипотензивную, антигистаминную терапию, спазмолитики. От осмотра дерматологом отказалась.

Была выписана по настойчивой просьбе через 3 недели с небольшим улучшением самочувствия.

С 23 марта по 13 апреля 2007 больная стала отмечать генерализацию высыпаний с поражением кожных покровов всего тела, образование пузырей с геморрагическим содержимым в местах поражения с последующим их вскрытием; выраженную гипертермию до 40 градусов С, нарастание симптомов интоксикации. Обратилась в поликлинику. Рекомендована срочная госпитализация и консультация дерматолога.

15 апреля 2007 повторно госпитализирована в ЦРБ с Ds: Аллергический дерматит. Синдром Лайелла? Системное заболевание. СКВ?

При обследовании выявлено: в ОАК - анемия легкой степени тяжести, лейкопения до $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг влево, повышение СОЭ; в биохимическом анализе крови (БХАК) признаки почечной недостаточности – повышение креатинина до 133 мкмоль/л; гипопротейнемия, повышение трансаминаз (АЛТ 0,470), амилаза крови 82 ЕД/л. В ОАМ – лейкоцитурия, незначительная протеинурия 0,3 г/л. На ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, очаговых изменений не выявлено. От ФГДС отказалась.

Дерматологом и ревматологом больная не консультирована.

Лечение в ЦРБ г.: гормональная терапия (дексаметазон 32 мг), антибиотикотерапия (цефазолин, метрогил), гипотензивная терапия (эналаприл), антигистаминные препараты (су-

прастин), местно синофлан.

На 23.04.2007 г, несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика, состояние крайне тяжелое. Больная бригадой скорой помощи по сан/авиации переведена в Отделенческую больницу на ст. Киров.

При поступлении: общее состояние крайне тяжелое. Температура 35,4 градуса С, сознание оглушенное. Кожные покровы с характерными проявлениями синдрома Лайелла в десквамационную стадию: тотальный (более 80 %) некроз эпителия с геморрагическим и гнойным струпом. Лимфоузлы не увеличены.

Состояние больной отягощается присоединившимся поражением внутренних органов, развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности: тахипное до 28-30 в минуту, дыхание жесткое, перкуторный звук с коробочным оттенком (может быть вызван образованием бронхоэктазов). Брадикардия 56 в минуту. АД 90/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены. Границы сердца в пределах нормы. ЦВД отрицательное. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень + 2 см. Селезенка, почки не пальпируются. Диурез отсутствует. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

В связи с развитием анурии и нарастанием азотемии на фоне прогрессирующего падения гемодинамики, выраженной активности патологического системного процесса, отсутствия жалоб и данных осмотра на обострение хронической инфекции мочевыводящих путей; изменения со стороны мочевыводящей системы расценивается как острая почечная недостаточность.

Диагноз: Синдром Лайелла. Синдром системного воспалительного ответа? Сепсис? Инфекционно-токсический шок. ОПН.

Больная в экстренном порядке госпитализирована в отделение реанимации.

При обследовании: анемия легкой степени, палочкоядерный сдвиг влево, в БХАК: ПТИ 58%, нарушение азотвыделительной функции почек: креатинин 236 мкмоль/л, мочевины 13,6 ммоль/л, общий билирубин 50,82 ммоль/л, общий белок 54 г/л, АСТ 0,45, АЛТ 0,35 ммоль/л.

Таким образом, у больной на момент поступления выявлен классический для данной патологии синдром поражения кожи, поражение внутренних органов с функциональной недостаточностью органов и систем: дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, печеночно-клеточная недостаточность, анемия легкой степени.

Лечение в отделении реанимации-анестезиологии:

- 1 Интенсивная инфузионная терапия
 - Коллоиды 500 мл
 - Кристаллоиды 4 300 мл

- 2 Прессорная поддержка в виде адрено-миметиков
- 3 Увлажненный О2
- 4 Антибиотики (цефтриаксон, метрогил)
- 5 Гормональная терапия (преднизолон)
- 6 Антигистаминные препараты (супрастин)
- 7 Петлевые диуретики
- 8 Дезагреганты, антиагреганты
- 9 H₂-блокаторы
- 10 Постоянный мониторинг.

Не смотря на проводимую интенсивную терапию 24.04.2007 с 2 часов ночи прогрессирующее падение гемодинамики, анурия с момента поступления, гипотермия. Потеря сознания. Перевод больной на ИВЛ. Остановка сердечной деятельности (асистолия). Комплекс сердечно-легочной реанимации в полном объеме. Интенсивная терапия без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Клинический диагноз:

- 1 Основной клинический диагноз: Сепсис, септицемия
- 2 Фоновое: Токсический эпидермальный некролиз, генерализованная форма (синдром Лайелла)
- 3 Осложнения: Инфекционно-токсический шок, отек легких, токсическая нефропатия (ОПН), токсический гепатит (ПЖН 2), гепатоспленомегалия, токсическая кардиомиопатия, токсическая энцефалопатия 2 ст, анемия легкой степени
- 4 Сопутствующие: Гипертоническая болезнь II ст. Риск 3. Гипертрофия левого желудочка, ХСН IIA ст. II ФК.?

Патологоанатомическое заключение:

1. Основной диагноз: Сепсис, септицемия (Бак. анализ: грамм положительная флора)
2. Фоновый: Системное поражение соединительной ткани неуточненное
3. Осложнения: Бактериально-токсический шок, отек легких, токсический эпидермальный некролиз (генерализованная форма), кровоизлияния в кожу, яичники, надпочечники, гломерулонефрит, экссудативный перикардит, спленомегалия, дистрофия паренхиматозных органов, жировая дистрофия печени, токсический гепатит, анемия
4. Непосредственная причина смерти: Бактериально-токсический шок.

В связи с возможностью развития подобных состояний при лечении любого больного, при назначении любой лекарственной или инфузионной терапии следует предусматривать следующие профилактические меры: тщательно изучить аллергологический анамнез, назначать лекарственные средства по строгим показаниям, по возможности исключать полипрагмазию,

избегать назначения лекарственных средств при эозинофилии более 10%, крайне осторожно проводить вакцинацию и серопротекцию у аллергизированных лиц, осуществлять санацию очагов хронической инфекции, учитывать функциональное состояние печени и почек.

Литература.

1. Адашкевич В.П. - Неотложная дерматология. Москва: Триада-фарм, 2001.-196 с.
2. Акимов В.Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций // Consilium medicum – 2005.- Том 7. - № 3. – С. 168-172.
3. Верткин А.Л., Турлубеков К.К., Дадкина А.В. Алгоритм ведения больных острыми аллергическими заболеваниями на догоспитальном этапе // Consilium medicum.- 2005. - Том 7. - № 3. – С.189-192.
4. Затуروف М. (перевод с английского М.В.Пашенкова и к.м.н. Е.В.Сорокина под ред. к.м.н. М.А.Осипова). Симптомы внутренних болезней (цветной атлас). Москва, 1997.- 439 с.
5. Казначеева Л.Ф., Рычкова Н.А., Мананкири Н.А., Кондаков В.И. К вопросу о показаниях к экстракорпоральным методам неосложненной терапии острых токсико-аллергических реакций // Аллергология – 2002. - №2. – С. 31-33.
6. Латышева Т.В. – «Ургентные ситуации в дерматологии»// Справочник поликлинического врача.- 2007. - №14. – С.8-10.
7. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Ушкалова А.В. О развитии тяжелых токсико-аллергических реакций лекарственного происхождения/ www.pharmateca.ru/magazines/source/20-02/2-3.
8. <http://www.medtrust.ru/pls/biblioteka/istbolezni/laiela.html>
9. <http://www.medeffect.ru/derma/#lalsindr>
10. http://www.rmj.ru/articles_1933.htm
12. <http://www.rusmedserv.com/complications/gl7.html>
13. <http://sferamed.ru/doc11.shtml>.

Summary

Lyell's disease

(Clinic, diagnostics, modern methods of treatment)

Chicherina E., Malych C., Akhenceva M.

Lyell's disease disease menacing of life ill. In the given article we want to demonstrate gravity and importance of this pathology for the doctors of different specialities.