



Н.П. Кейзер, А.К. Кадников, В.С. Новгородцева, В.Б. Димова

СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА (СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА), ВЫЗВАННОГО ПРИЕМОМ ЛАМИКТАЛА (ЛАМОТРИДЖИНА)

Дальневосточный государственный медицинский университет;
МУЗ «Городская больница №3 им. проф. С.К. Нечепалева», г. Хабаровск

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром Лайелла, является самой тяжелой формой аллергических реакций замедленного типа. Это острая буллезная токсикодермия с развитием массивного некроза и отслоения эпидермиса, как при распространенном ожоге 2 ст. В основе ТЭН лежит апоптоз кератиноцитов, завершающий каскад аутоиммунных и воспалительных реакций в ответ на прием этиологически значимого медикамента [4]. Это потенциально фатальное заболевание с частотой летальных исходов 35-70% [2]. Из-за сходства кожных проявлений (эритема, мишеневидные элементы, пузыри с отслойкой эпидермиса) ТЭН, как и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), традиционно рассматривается как более тяжелая разновидность (или стадия) многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), что создает нозологическую путаницу.

В настоящее время на основании установленных различий между МЭЭ и лекарственными токсикодермиями ССД и ТЭН есть предложения считать ее другим по этиологии и лечению заболеванием [3, 8]. Так, МЭЭ протекает доброкачественно, при образовании пузырей и отслойке эпидермиса язвенно-некротические изменения отличаются меньшей глубиной и распространенностью процесса (не более 10% поверхности тела). Принципиальным отличием МЭЭ является также ее более частая связь с герпетической инфекцией (29%) и меньшая — с лекарственными препаратами (18%), в то время как при ССД и ТЭН этиологическая роль медикаментов является преобладающей (64 и 68% соответственно). Кроме того, течение МЭЭ отличается склонностью к рецидивам, которые при отмене соответствующего лекарства совершенно не свойственны ССД и ТЭН. Что касается различий между ССД и ТЭН, то в настоящее время ССД принято рассматривать как более легкую форму ТЭН с площадью кожных поражений до 10% поверхности тела и частотой летальных исходов до 5%. Вовлечение слизистых оболочек является характерным для обоих синдромов и наблюдается у 65-84% больных. Случаи с площадью некролиза 10-30% обозначаются как переходные — overlap или ССД/ТЭН — формы [2]. Несмотря на большую распространенность побочных реакций на прием лекарств (они отмечаются у 5-15% всех больных, и 10% от их общего числа являются аллергическими) [1], ТЭН встречается редко: на миллион населения ежегодно регистрируется от 0,4 до 1,2 новых случая. Возраст больных ТЭН может быть любым — от 2 мес. до 95 лет. Вторым после лекарств этиологическим фактором развития ТЭН считается болезнь отторжения трансплантата. Иногда ССД (но не ТЭН) может быть вызван микоплазменной инфекцией.

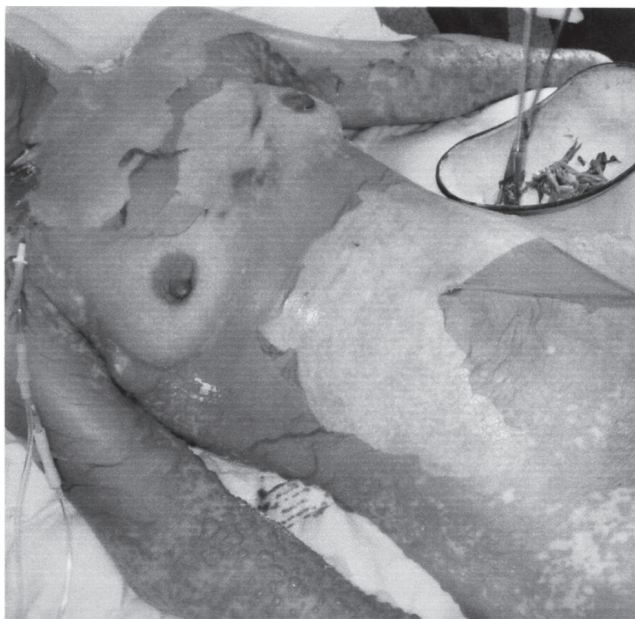
У новорожденных, инфицированных стафилококком, описан похожий на ТЭН синдром «ошпаренной кожи», но морфологически он отличается от последнего отторжением только поверхностных слоев эпидермиса и рассматривается отдельно от спектра МЭЭ заболеванием. Из медикаментов, вызывающих ССД и ТЭН, наиболее часто отмечают антибактериальные препараты, антиконвульсанты (включая ламиктал), аллопуринол, а также НПВС (особенно пироксикам). В последнее время появились сведения о возможности развития ТЭН при лечении антидепрессантами, ингибирующими обратный захват серотонина [5]. Для ТЭН чрезвычайно характерно острое начало (обычно в первые 2 нед. приема лекарственного препарата) с повышением температуры, болями в горле, конъюнктивитом, увеличением лимфоузлов, артралгиями. Эти симптомы могут на 1-2 дн. предшествовать появлению кожных элементов, что ведет к ошибочной диагностике ОРВИ и поздней отмене ответственного за аллергию медикамента. Типичные для начала заболевания папулезно-эритематозные высыпания появляются сначала симметрично на лице, а затем на туловище и конечностях. В центре эритемы возникают крупные пузыри, при надавливании на которые их площадь может увеличиться до больших размеров — вплоть до размеров ладони. Эпидермис отслаивается отдельными участками, оставляя болезненные кровоточащие эрозии. Летальный исход обычно наступает на 3-5 дн. заболевания.

Самые важные факторы, влияющие на прогноз, — это быстрота отмены лекарственного препарата, своевременность госпитализации больного в ожоговый центр, а также площадь поражения кожи и слизистых. В лечении ТЭН используется плазмаферез, инфузионная терапия кристаллоидами по расчетам, принятым при лечении ожогов, введение внутривенного иммуноглобулина и свежзамороженной плазмы (некоторые содержащиеся в ней иммуноглобулины могут блокировать рецепторы апоптоза) [6]. Хотя глюкокортикоиды в первые дни ТЭН до сих пор применяются во многих лечебных учреждениях, целесообразность их использования не доказана. В развернутую стадию заболевания они вообще противопоказаны, так как, замедляя процессы репарации и повышая риск инфекции, ухудшают прогноз [7]. Вопрос об эффективности циклоспорина также является открытым [6]. Следует отметить, что доказательных исследований эффективности различных методов лечения ТЭН не проводилось, да и вряд ли они вообще возможны, учитывая тяжесть и редкость заболевания.

Представляем собственное наблюдение.

Больная С., 43 лет, доставлена бригадой СМП в больницу №3 Хабаровска 09.09.06 г. в крайне тяжелом состоянии. Со слов матери и по данным амбулаторной карты стало известно, что больная более 20 лет страдала эпилепсией и регулярно принимала антиконвульсанты. Аллергических реакций в анамнезе не было. За 3 нед. до поступления невропатолог поликлиники произвел замену лекарственного препарата на ламиктал (ламотриджин) в принятой дозировке. Причина замены в карте не указана. После 6-7 дн. приема ламиктала больную стал беспокоить кожный зуд, несмотря на который она продолжала принимать препарат. За 2 дн. до госпитализации, то есть 07.09 г., состояние больной резко ухудшилось: повысилась температура до 39°C, появились боли в горле, а на коже лица и туловища стали возникать мелкие пятнистые высыпания. Участковый терапевт в этот же день осмотрел больную и, отметив помимо кожных симптомов слезотечение, гиперемию зева и увеличение шейных лимфоузлов, диагностировал аденовирусную инфекцию и аллергическую реакцию на ламиктал. Рекомендованы отмена ламиктала, прием аспирина и супрастина. По неизвестной причине больная продолжала принимать таблетки ламиктала еще в течение 2 дн. 09.09 г. состояние больной еще более ухудшилось — на фоне высокой лихорадки с ознобом увеличились и стали приобретать сливной характер ярко гиперемизированные высыпания, в их центре начали появляться пузыри. При экстренной консультации инфекциониста установлен диагноз синдрома Лайелла, и больная была срочно госпитализирована в РАО.

При поступлении больная заторможена, адинамична. На фоне яркой гиперемии кожи и сливной эритематозно-папулезной сыпи в области лица, груди и спины (площадь поражения 50%) — пузыри с прозрачным серозным содержимым. При аускультации дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены, тахикардия 120 уд./мин., АД 115/70 мм рт.ст. Язык обложен. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах, печень по краю реберной дуги. В анализе крови: Нб — 156 г/л, эр. $5,1 \times 10^{12}/л$, лейкоц. — $8,01 \times 10^9/л$; п/я — 20%, с/я — 46%, лимф. — 20%, мон. — 14%, СОЭ — 23 мм/ч. В анализе мочи: ОП — 1005, белок — 0,03 г/л, лейкоц. — 2-4 в п.з. Биохимический анализ: билирубин — 9,21 ммоль/л, мочевина — 5,4 ммоль/л, креатинин — 0,065 ммоль/л, протромбиновый индекс — 72%, общий белок — 54 г/л. По ЭКГ — умеренные изменения миокарда левого желудочка. При осмотре специалистами выявлены поражения слизистых оболочек носа, полости рта, половых органов. Проводимое лечение: пульс-терапия -+/- преднизолоном (до 1,0 в первые дни), сеансы плазмафереза, инфузии СЗП, иммуноглобулина, кристаллоидов, антибактериальная терапия (тиенам), антисекреторные препараты (фамотидин). Местное лечение (вскрытие пузырей и обработка раневой поверхности) осуществлялось в соответствии с рекомендациями комбустиолога. Несмотря на интенсивную терапию, состояние больной продолжало ухудшаться, поражение кожи приобрело генерализованный характер с площадью раневой поверхности до 90% (рисунок). В общем анализе крови появились и нарастали явления анемии со снижением



Случай токсического эпидермального некролиза.
Видны обширные участки отслаивающегося эпидермиса

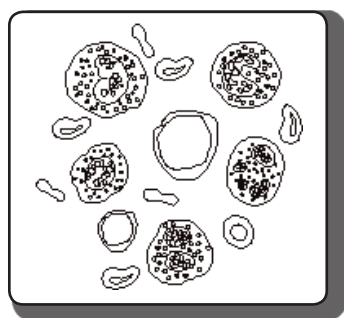
уровня гемоглобина до 56 г/л, постоянно регистрировался лейкоцитоз ($13 \times 10^9/л$) с резким сдвигом влево (до 3% миелоцитов), в биохимических анализах повысилась концентрация мочевины до 16,9-24,6 ммоль/л, а уровень общего белка снизился до 31 г/л. В моче отмечалась постоянная протеинурия, появилась гематурия. 22.09 г., на 14 дн. пребывания в стационаре, у больной развился приступ клонических судорог, после чего наступила кома и выявлены признаки тетрапареза. 23.09 г. больная умерла. Реанимационные мероприятия были неэффективны.

Заключительный диагноз: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) на фоне приема противосудорожного препарата «Ламиктал» с поражением 90% поверхности кожи, слизистых рта, носоглотки, половых органов. Сепсис, септическая пневмония, полиорганная недостаточность. Симптоматическая эпилепсия.

При патологическом исследовании трупное окоченение не выражено; поверхностный (роговой) слой кожи отделяется на всем протяжении в виде крупных чешуек и сплошных пластов, на кистях в виде «рук прачки». Слизистая трахеи, гортани и крупных бронхов бледная, в просвете слизисто-гнойное содержимое. Ткань легких в задних отделах тестоватой консистенции, с поверхности разреза верхних долей стекает пенистая кровянистая жидкость. На эпикарде видны мелкоочечные кровоизлияния, миокард (масса 400 г) в виде «вареного мяса», сердечные полости пустые.

Пищевод проходим, слизистая оболочка черного цвета, местами с обширными поверхностными дефектами. Слизистая оболочка желудка и кишечника без кровоизлияний и изъязвлений. Поверхность печени гладкая, на разрезе напоминает мускатный орех. Селезенка увеличена до 14-7-3 см, на разрезе темно-вишневого цвета, без соскоба. При разрезе ткань в почках серо-красного цвета, граница между корковым и мозговым веществом не выражена. Патолого-анатомический диагноз совпадает с клиническим.

В заключение нашего сообщения хочется отметить следующее. Летальный исход заболевания в данном случае можно ретроспективно объяснить большой распространенностью некролиза вследствие очень поздней отмены ламиктала (за несколько часов до госпитализации). Врачам необходимо помнить о том, что многие из лекарств, применяемых в настоящее время (включая ингибиторы АПФ и АРА), могут вызывать ССД и ТЭН. Следует знать начальные симптомы буллезных токсикодермий-лихорадку, боли в горле, конъюнктивит и другие, которые могут быть ошибочно приняты за другое заболевание. Необходимо также более широко информировать больных, применяющих потенциально опасные в отношении ССД и ТЭН лекарства, о необходимости незамедлительной их отмены при первых признаках аллергии, тем более что указания о возможности этих осложнений имеются в прилагаемых к каждому препарату инструкциях. Такие сведения содержит и инструкция по применению ламиктала.



В данной статье мы описываем случай развития геморрагического синдрома с появлением аномальных тромбоцитов (отсутствие α -гранул, более крупные размеры, серая окраска и т.п.) у ВИЧ-инфицированного больного, по клинической картине и данным лабораторных исследований напоминающий синдром «серых» тромбоцитов (GPS-синдром).

Тромбоциты — безъядерные клетки, являющиеся фрагментами цитоплазмы костно-мозговых мегакариоцитов и играющие ключевую роль в процессе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Диаметр их в норме — 2-4 мкм, цитоплазма серо-голубая, содержит красно-фиолетовые (азурофильные) гранулы. Изменение нормального числа тромбоцитов, их структурных или функциональных качеств ведет к кровотечениям. Аномалии тромбоцитов могут быть врожденными и приобретенными.

Одной из редких причин развития геморрагического синдрома является синдром «серых» тромбоцитов или Grey platelets syndrome (GPS). Это врожденное заболевание, которое характеризуется отсутствием или снижени-

Л и т е р а т у р а

1. Акимов В.Г. // Consilium Medicum. 2005. Т.7. №3. С. 168-172.
2. Латышева, Т.В., Мясникова Т.Н. // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. №3. С. 193-196.
3. Auquer-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L. et al. // Arch Dermatol. 2002. Aug; Vol. 138, №8. P. 1019-1021.
4. French Le. // Allergol Int, 2006. Mar; Vol. 55, №1. P. 9-16.
5. Krasovska D., Szymanek V., Schwartz R. et al. // J. AM Acad Dermatol. 2007. May; Vol. 56, №5. P. 848-853.
6. Napoli B., Arpan N., Iaia A. et al. // Annals of Burns and Fire disasters. 2003. September, Vol. 16, №3.
7. Pierre-Dominique Ghislain, Jean-Claud Roujeau // Dermatology Online Journal, Vol. 8.
8. Williams P.M., Conclin R.J. // Dent Clin North Am, 2005. Jan; Vol. 49, P. 67-76.

УДК 616.155.294 : 612.017.1 - 008.64

Н.Ю. Рукина, Л.Р. Бердник, Н.Б. Бичурова, Л.А. Овчинникова

РАЗВИТИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ С ПОЯВЛЕНИЕМ «СЕРЫХ» ТРОМБОЦИТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО БОЛЬНОГО

ФГУ «301-й Окружной военный клинический госпиталь»,
г. Хабаровск

ем количества α -гранул и содержащихся в них веществ, имеющих в норме в тромбоцитах. Тромбоциты при этом выглядят как серые пластинки, без обычного для них грануломера [6], часто значительно крупнее нормальных. Продолжительность их жизни (циркуляции в кровяном русле) снижена. При GPS-синдроме может сохраняться синтез белков, участвующих в активации тромбоцитов, свертывании крови и формировании тромба, однако процесс накопления этих веществ в α -гранулах резко нарушен [3, 6]. Геморрагии при GPS-синдроме обычно умеренные и проявляются при небольшой травматизации, исключая редкие случаи серьезных кровоизлияний. В литературе описаны случаи, когда структурные аномалии тромбоцитов подобного рода развивались вследствие различных приобретенных заболеваний. Появление в кровотоке большого количества аномальных тромбоцитов является ведущим фактором в развитии геморрагических осложнений при лейкозах. Так, при хроническом миелолейкозе может отмечаться большое количество агранулярных пластинок [1]. При острой аутоиммунной