

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© НИКОЛАЕВА С.С., РЕУТ Ю.А., ОВЧАРЕНКО Е.Я., ЧЕРКАШИНА А.Л. — 2009

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА

С.С. Николаева, Ю.А. Реут, Е.Я. Овчаренко, А.Л. Черкашина
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова,
ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. В статье представлено клиническое наблюдение токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), возникшего после лечения неврита лицевого нерва финлепсином, кетоналом и прививки грипполом.

Ключевые слова: синдром Лайелла, лекарственная аллергия, гриппол, финлепсин, кетонал.

CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF LYELL SYNDROME

S.S. Nikolaeva, J.A. Reut, E.Y. Ovcharenko, A.L. Cherkashina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the article clinical supervision of toxic epidermal necros (Lyell's syndrome), arisen after treatment of neuritis of facial nerve with phinlepsini, ketonali, and inoculations grippoli is presented.

Key words. Lyell's syndrome, drug allergy, phinlepsin, ketonal, grippol.

Проблема побочного действия лекарственных средств в настоящее время вызывает большую озабоченность во всем мире. Одним из редких, но очень тяжелых лекарственных осложнений является синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз — ТЭН). ТЭН — угрожающее жизни, редкое заболевание, характеризующееся полиморфными кожными проявлениями и эксфолиацией эпидермиса, протекающее часто с вовлечением слизистых оболочек и внутренних органов. Это классический пример тяжелого кожного поражения, которое может иметь серьезные последствия или заканчивается летально.

Этиология заболевания связана с воздействием многих факторов — от большого числа фармакологических агентов до злокачественных новообразований и вирусных инфекций, но часто он является идиопатическим [3-5]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) чаще других выступают в качестве причины тяжелых кожных осложнений [12]. Противосудорожные средства, наряду с сульфаниламидными препаратами, лидируют как причина заболеваемости и смертности при ТЭН. Тяжелые кожные аллергические реакции могут вызывать сульфаниламиды, фторхинолоны, гликопептиды, противовирусные, антималярийные и противомикозные средства [1-12].

Точный механизм развития синдрома Лайелла остается до конца не изученным. В настоящее время чаще рассматривают механизм, приводящий к тяжелым кожным осложнениям лекарственной терапии, как иммунологически опосредованную реакцию.

Клиническая картина кожных поражений представлена многочисленными пузырями различной величины и локализации, наполненными серозным содержимым. Как правило, в процесс вовлекаются слизистые оболочки и внутренние органы. Для любого типа ТЭН характерна болезненность кожи (интенсивная боль, жжение, зуд, повышенная чувствительность, парестезии) в местах поражения кожных покровов и здоровых участков тела — боль причиняет даже прикосновение простыни. В течение нескольких дней токсикодермия прогрессирует, на ее фоне начинается отслоение эпидермиса, последующее его отторжение с образованием болезненных эрозий (участки, лишенные эпидермиса, напоминают ожоговое поражение 1-2 степени). В это время большое диагностическое значение имеют симптомы Никольского, Асбо-Ганзена и «смоченного белья».

Поражения глаз встречаются при ТЭН примерно

в 40-85 % случаев [11] и не обязательно коррелируют с тяжестью заболевания. Вначале они проявляются в виде умеренно выраженного конъюнктивита, который впоследствии прогрессирует до геморрагического (наблюдаются конъюнктивальные синехии) с переходом в язвенно-некротический.

Поражение слизистой оболочки полости рта начинается с афтозного стоматита и может прогрессировать до некротически-язвенного; обычно определяется отечность языка. Из-за болевого синдрома глотание часто затруднено. Уже в остром периоде могут появляться ранние осложнения со стороны ЖКТ, которые включают: гастроинтестинальные кровотечения, перфорацию стенки желудка или кишки, кишечную непроходимость, а также некроз кишки, что, в свою очередь, может потребовать дополнительного лечения, в т.ч. и хирургического вмешательства.

При ТЭН наблюдаются яркие изменения картины крови, включающие эозинофилию, лейкоцитоз, повышение СОЭ, а также анемию, лимфопению, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов (до 16-55%) и токсическую зернистость [12]. Прогностически неблагоприятным признаком является возникновение агранулоцитоза [11]. В ряде случаев наблюдается панцитопения [4].

Стадия выздоровления характеризуется прекращением эпидермального отслоения и реэпителизацией эпидермиса. На этой стадии происходит заживление кожи и слизистых оболочек.

Развитие синдрома Лайелла требует госпитализации в реанимационное или ожоговое отделение. Крайне важно в максимально сжатые сроки выявить и отменить препарат, ответственный за возникновение ТЭН, что часто является сложной проблемой. Лечебные мероприятия должны включать базовую терапию, мероприятия по предупреждению развития вторичной инфекции, коррекцию электролитных нарушений и, если требуется, проведение парентерального питания, а также симптоматическую терапию в соответствии с поражением внутренних органов.

Основу базовой лекарственной терапии ТЭН составляют глюкокортикостероидные средства (ГК), а также анальгетики и антигистаминные препараты. Обязательным компонентом комплексной терапии ТЭН является применение антибактериальных средств с целью избежания развития инфекционных осложнений. Предпочтительнее использование местных средств.

В качестве таковых применяют хлоргексидин, нитрат серебра и бацитрациновую мазь [11]; при поражении конъюнктивы — проводят промывание 2% раствором борной кислоты, а также используют цинковые капли. Обработку глаз проводят каждые 1-2 часа (в т.ч. и солевыми растворами для устранения некротических отторжений и восстановления физиологического дренажа конъюнктивы) [11]. Желательно избегать назначения бета-лактамов антибиотиков, фторхинолонов, гликопептидов и тетрациклинов.

Применение плазмафереза для лечения лекарственно-индуцированных тяжелых кожных осложнений обосновывается тем, что при этом могут быть удалены некоторые виды некротических факторов, в результате чего уменьшается интоксикация и улучшается состояние больного [11].

Уход за больными имеет крайне важное значение. Во избежание раневой инфекции, палата, в которой находится пациент, должна быть оснащена бактерицидными лампами. Необходимо 2-3 раза в сутки менять нательное и постельное белье (стерильное), вместо повязок рекомендуется применять марлевые «рубашки». Обязательным является удаление омертвевших тканей эпидермиса для предотвращения присоединения вторичной инфекции и облегчения заживления [11,12]. Подобная обработка должна проводиться не реже чем дважды в сутки. Она включает освобождение раны от корочек и промывание антибактериальными растворами, механическое удаление омертвевших тканей и перевязку [11].

Синдром Лайелла является тяжелым по течению и прогнозу для жизни и здоровья заболеванием. Показатели смертности колеблются от 17% до 36% [9-11]; некоторые исследователи указывают на возможность повышения фатальных исходов до 70%. Смерть обычно наступает в связи с развитием сердечно-сосудистой и/или острой почечной недостаточности или септических осложнений [9].

Прогноз для здоровья и трудоспособности зависит от поражений внутренних органов, а также от развития отсроченных осложнений. Отсроченные осложнения диагностируются у пациентов после окончания острой фазы и могут формироваться уже во время фазы выздоровления. Выраженность их варьирует от транзиторных косметических дефектов до инвалидизирующих состояний и осложнений, приводящих к смерти.

Приводим пример успешного излечения пациента с синдромом Лайелла.

Больной Н., 1989 г.р. (студент ИГРТУ) поступил в кардиотерапевтическое отделение Иркутской государственной областной клинической больницы (ИГОКБ) 10.11.2007.

При поступлении предъявлял жалобы на кожные высыпания буллезно-эрозивного характера практически по всей поверхности кожи и слизистых оболочек, головные боли, повышение температуры тела до 38°C, слабость, боль и жжение в области глаз и горла.

Заболел остро 5 ноября через 7 дней после прививки гриппом на фоне приема в течение 2 недель финлепсина и кетонала по поводу неврита лицевого нерва. Появились эрозии на слизистых оболочках глаз, рта, везикулы на лице, головные боли, повышение температуры тела до 38-39°C. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом: генерализованная герпетическая инфекция (конъюнктивит, стоматит, дерматит). Септическое состояние. Синдром Бехчета? Проводилось лечение цефотаксимом, амикацином, циклофероном, преднизолоном, дексаметазоном, инфузионная терапия растворами Рингера-Локка, реамберина, гемодеза, местная терапия перекисью водорода, раствором бриллиантовой зелени, бонафтоном, сульфацилом натрия. В динамике, через 3 сут. буллезная сыпь распространилась на кожу верхних и нижних конечностей, а через 5 сут. —

по всей поверхности кожи и слизистых оболочек, в полости рта появились гнойные афты. Беспокоит сильная головная боль и боли в глазах. Больной направлен в ИГОКБ с диагнозом: синдром Бехчета.

При осмотре: состояние крайне тяжелое, обусловленное буллезным поражением кожи, эндогенной интоксикацией, водно-электролитными нарушениями. Кожные покровы гиперемированы, множество буллезных элементов с серозным и геморрагическим содержимым, местами вскрывшихся с образованием резко болезненных эрозий. Симптомы Никольского, Асбо-Ганзена резко положительные. На слизистых оболочках рта и глаз гнойные налеты, имеются эрозии на половом члене.

Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 110 уд./мин, АД 160/90 мм рт.ст. В легких везикулярное дыхание, патологических шумов не определяется. Живот мягкий, перкуторно увеличения печени и селезенки не выявлено.

Анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,39 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 17, сегментоядерные 60, моноциты 10, лимфоциты 13 %, СОЭ 2 мм/час.

В крови: сахар 5,9 ммоль/л, общий белок 59 г/л, альбумин 36 г/л, общий билирубин 10,8 мкмоль/л, креатинин 0,08 ммоль/л, АЛТ 62 мЕ/л, АСТ 43 мЕ/л, амилаза 303 мЕ/л, СРБ 46,8 мг/л, К 3,07 ммоль/л, Na 135,4 ммоль/л.

Анализ мочи: УВ. 1029, прозр, белок 0,071 г/л, лейкоциты 1-3 в п. Зр., эритроциты 0-1 в п. зр.

По совокупности клинических и анамнестических данных, в том числе наличияотяященного аллергологического анамнеза (с детства атопический дерматит, пищевая и лекарственная непереносимость), поставлен диагноз: Побочное действие лекарств (гриппол, финлепсин, НПВС). Синдром Лайелла тяжелого течения с поражением практически всех слизистых и кожных покровов. Атопический дерматит вне обострения.

Лечение проводилось в палате интенсивной терапии и реанимации. Обработка пораженной кожи проводилась олазолем с последующим орошением гормональными препаратами (гидрокортизоном, элокомом), на эрозии наносились желе солкосерила и актовегина. В течение 5 дней проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг, плазмаферез и инфузии свежемороженой плазмы в объеме 1000-1500 мл/сут., далее доза метилпреднизолона уменьшалась по 50 мг через день. Больной получал антибактериальную терапию сумамедом, вводились антигистаминные и противогрибковые препараты, белковые и солевые растворы. На 3 сут. лечения наметилась положительная динамика: уменьшилось количество буллезных элементов, их размеры, стали отторгаться участки пораженной кожи. К 10 сут. отмечено прекращение эпидермального отслоения и респителизация эпидермиса на туловище и руках. Полная эпителизация пораженных участков кожи наступила на 20-25 сут. от момента поступления больного в стационар.

Слизистые оболочки глаз обрабатывались дезинфицирующими растворами, глазными антибактериальными каплями, солкосерилом. На геморрагические корочки на губах и в полости рта наносились масляные растворы абисила и протаргола. Слизистые оболочки половых органов орошались дезинфицирующими растворами, затем накладывалась повязка с антибактериальной мазью и абисилом. Заживление слизистых оболочек происходило медленнее, чем заживление кожных покровов. При выписке сохранялись жалобы на незначительное гнойное отделяемое из левого глаза, единичные эрозии на половом члене. Клинических и инструментальных признаков поражения внутренних органов не отмечено.

В анализах крови наблюдалось кратковременное повышение уровня лейкоцитов до 17×10^9 /л, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов. Во время обильного истечения серозного содержимого из буллезных элементов и эпидермального отслоения было отмечено снижение уровня альбумина, повышение уровня печеноч-

ных трансаминаз и амилазы. После соответствующей коррекции лечения данные изменения исчезли, при выписке показатели в общем и биохимических анализах крови находились в пределах нормы.

Больной Н. выписан на 37 сутки от момента поступления в стационар с рекомендациями принимать преднизолон перорально в дозе 15 мг с последующим снижением по 2,5 мг с интервалом в 3 дня, телфаст — 180 мг в день, проводить местную терапию кремом «Элидел» и лечебно-косметическими средствами линии «Авен» и «Урьяж».

Повторно осмотрен через 1 месяц, состояние удовлетворительное, высыпаний на коже не отмечает, на-

блюдается у окулиста в связи с мейбомитом и конъюнктивитом.

Таким образом, синдром Лайелла является тяжелым осложнением лекарственной терапии. В данном случае не исключается связь развития заболевания с введением противогриппозной вакцины (гриппола), так как изменения на коже и слизистых оболочках появились через 7 дней после вакцинации, т.е. по истечении периода сенсибилизации. Определенную роль в развитии этого редкого и крайне опасного заболевания сыграли, вероятно, НПВС и финлепсин. Дальнейшее наблюдение и проведение лекарственных тестов *in vitro* поможет уточнить этиологию синдрома Лайелла у больного Н.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knowles S., Shapiro L., Shear NH. Serious dermatologic reactions in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — V.9. — P.388-395.
2. Takeda H., Mitsuhashi Y., Kondo S., et al. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation // *J. Dermatol.* — 1997. — V.10. — P.635-641.
3. Livasy C.A., Kaplan A.M. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis: a case report // *Dermatology* — 1997. — V.195. — P.173-175.
4. Stone N., Sheerin S., Burge S. Toxic epidermal necrolysis and graft vs host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1999. — V.24. — P.260-262.
5. Yeruham I., Perl S., Elad D. Case report: idiopathic toxic epidermal necrolysis in a one-week old calf // *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* — 1999. — V.112. — P.172-173.
6. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions

- to drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V.331. — P.1272-1285.
7. Guillaume J.C., Roujeau J.C., Revuz J., et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis // *Arch. Dermatol.* — 1987. — V.123. — P.1166-1170.
8. Halevi A., Ben-Ami D., Garty B.Z. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — V.34. — P.32-34.
9. Brand R., Rohr J.B. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia // *Australia's J. Dermatol.* — 2000. — V.41. — P.31-33.
10. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E., et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — V.40. — P.458-461.
11. Kathy G. Toxic epidermal necrolysis: a critical care challenge // *BMJ* — 1998. — V.316. — P.1295-1298.
12. Lloyd E., King G. Adverse Drug Reactions and Dermatologist // *The Symposium «Drug Actions, Interactions, Reactions».* — Canada, Toronto, 2000.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии — Николаева Светлана Степановна, к.м.н., ассистент. Тел. 40-79-26.

© АГЕЕНКО В.А., КЕЛЬЧЕВСКАЯ Е.А., НЕТЕСИН Е.С. — 2009

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЙ ЭЗОФАГИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

В.А. Агеенко, Е.А. Кельчевская, Е.С. Нетесин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. — д.м.н. проф. И.Е. Голуб)

Резюме. Проведен анализ результатов лечения 87 больных с эрозивно-язвенным эзофагитом, осложненным кровотечением, поступивших в клинику за последние 3 года. Эндоскопический гемостаз и консервативная гемостатическая и заместительная терапия привели к окончательной остановке кровотечения у 98,9% больных. Летальный исход наступил у 1 больного (1,1%). Отмечена социальная значимость проблемы вследствие особенностей этиопатогенетических факторов и необходимости длительного лечения дорогостоящими препаратами.

Ключевые слова: эрозивно-язвенный эзофагит, кровотечение, эндоскопический гемостаз, лечение.

EROSIVE-ALCER ESOPHAGITIS, COMPLICATED WITH HEMORRAGE

V.A. Ageenko, E.A. Kelchevskaya, E.S. Netesin
(Irkutsk State Medical University)

Summary. There has been conducted the analysis of the treatment results in 87 patients with erosive-ulcer esophagitis, complicated with hemorrhage, who were admitted to the clinic during last 3 years. Endoscopic hemostasis and conservative homeostatic and replacement therapy resulted in complete hemostasia in 98,9% of patients. The lethal outcome occurred in 1 patients. There has been noticed the social significance of the problem owing to the features of etiopathogenic factors and necessity of prolonged treatment with high-cost preparations.

Key words: erosive-ulcer esophagitis, hemorrhage, endoscopic hemostasis, therapy.

Эрозивный эзофагит длительное время относился к числу редких причин кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта, и эта проблема была недостаточно освещена в медицинской печати. В многочисленных работах 20-30-летней давности, посвященных желудочным кровотечениям и основанных на большом клиническом материале, эрозивный эзофагит лишь упоминался как редкая причина кровотечений и со-

ставлял не более 0,2% от общего количества желудочно-кишечных кровотечений [3, 5].

Дистальный эрозивный эзофагит известен давно. В 1879 году Quinke привел описание 3 больных с язвениями в пищеводе и выделил это поражение пищевода в самостоятельную нозологическую форму — эзофагит. Позднее многие авторы установили связь эзофагита с регургии-тацией желудочного содержимого,