

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

© З.В. Давыдова¹, А.В. Соболев², О.В. Соколова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Давыдова З.В., Соболев А.В., Соколова О.В. Синдром Лайелла: сложности диагностики // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 115–119. doi: 10.17816/PED95115-119

Поступила в редакцию: 29.08.2018

Принята к печати: 04.10.2018

В настоящей статье представлен сложный случай из нашей практики, когда пациентка с неясным диагнозом долгое время лечилась от заболевания органов дыхания, в дальнейшем у нее сформировался токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), имевший нетипичное начало, осложнения которого стали непосредственной причиной смерти. Токсический эпидермальный некролиз — это острое, тяжелое, угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек, его особенность заключается в появлении тонкостенных, легко разрывающихся пузырей, на месте которых образуются обширные некротические поля, напоминающие тяжелые ожоги 2–3-й степеней, в сочетании с тяжелой интоксикацией и нарушениями функций всех органов. Развитие болезни чаще всего связано с приемом медикаментов, возможно, обладающих эпидермотропизмом. Приведены сведения, отражающие современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику синдрома Лайелла, также представлена морфологическая картина заболевания. На конкретном примере из практики анализируются объективные причины, которые привели к запоздалой диагностике эпидермального некролиза, развитию сепсиса и полиорганной недостаточности. Представлены сведения, имеющие значение для практики производства судебно-медицинских экспертиз, которые позволяют формулировать объективные и научно обоснованные выводы о наличии причинно-следственных связей между дефектами оказания медицинской помощи и наступлением смерти больной.

Ключевые слова: синдром Лайелла; лекарственные препараты; неблагоприятный исход оказания медицинской помощи.

LAYELL SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

© Z.V. Davydova¹, A.V. Sobolev², O.V. Sokolova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

For citation: Davydova ZV, Sobolev AV, Sokolova OV. Layell syndrome: difficulties of diagnostics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):115-119. doi: 10.17816/PED95115-119

Received: 29.08.2018

Accepted: 04.10.2018

In this article, we want to present a complex case from our practice when a diagnostically uncertain patient has been treated for a long time from a respiratory disease, then she developed toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), which had an atypical beginning, whose complications were the immediate cause of the patient's death. Toxic epidermal necrolysis is an acute, severe, life-threatening disease characterized by a widespread bullous lesion of the skin and mucous membranes, its peculiarity is the appearance of thin-walled, easily tearing bubbles, in the place of which extensive necrotic fields resemble severe burns of 2-3 degrees, in combination with severe intoxication and impaired functions of all organs. The development of the disease is most often associated with taking medications, possibly with epidermotropism. The information reflecting the modern view on the etiology, pathogenesis, diagnosis of Lyell's syndrome, as well as the morphological picture of the disease are presented. On a concrete example, objective reasons are analyzed from practice, which led to a belated diagnosis of epidermal necrolysis, formation of sepsis and multiple organ failure. The data that are relevant for the practice of forensic medical examinations are presented, which allow us to formulate objective and scientifically substantiated conclusions about the existence of cause-effect relationships between the defects in the provision of medical care and the onset of death of the patient.

Keywords: Lyell's syndrome; medications; adverse outcome of medical care.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) представляет собой наиболее тяжелое токсико-аллергическое, чаще лекарственно индуцированное заболевание, угрожающее жизни больного. Свое основное название он получил в честь врача Алана Лайелла, который в 1956 г. впервые описал синдром как тяжелую форму токсикодермии. В 1967 г. Лайелл представил обзор более ста случаев этой патологии, предположив, что процесс полиэтиологичен.

ЭТИОЛОГИЯ

Синдром Лайелла (СЛ) встречается в 0,3 % случаев аллергических реакций на медикаменты. Развитие болезни чаще всего связано с приемом медикаментов, возможно, обладающих эпидермотропизмом. Известно более 100 лекарственных препаратов, при которых наблюдалось развитие токсического эпидермального некролиза, среди них сульфаниламиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота, делагил, витамин В₆, реопирин, барбитураты, амидопирин, элениум, бисептол, индометацин, фенолфталеин, стрептомицин и др. Необходимо отметить, что большинство пациентов, у которых имело место это заболевание, принимали более одного наименования препарата, чаще всего это сульфаниламиды, особенно сульфаметоксазон и триметоприм, противосудорожные средства, в первую очередь производные фенилбутазона. Спровоцировать развитие СЛ может введение противостолбнячной сыворотки, рентгеноконтрастных средств, витаминов и пирогенала [5].

ПАТОГЕНЕЗ

СЛ до конца неясен. В случаях, связанных с приемом лекарственных препаратов, исследователи предполагают участие аллергических механизмов (III и IV типы аллергических реакций), в которых препарат, вероятно, играет роль гаптена, фиксирующегося к белкам клеток кожи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СЛ имеет сходство с ожогом кожи II степени, в связи с чем заболевание называют ожоговым кожным синдромом. Для него характерны отслойка и некроз эпидермиса более чем на 30 % поверхности тела с образованием обширных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Еще одно распространенное название синдрома — злокачественная пузырчатка — обусловлено образованием на коже пузырей, подобных элементам пузырчатки. В зависимости от причины выделяют четыре варианта заболевания. Первый вариант представляет собой аллергическую реакцию на инфекционный процесс

и чаще всего обусловлен золотистым стафилококком II группы (как правило, он развивается у детей и отличается наиболее тяжелым течением). Второй вариант обусловлен применением лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков, противосудорожных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, обезболивающих, противовоспалительных и противотуберкулезных средств). Третий вариант СЛ составляют идиопатические случаи заболевания, причина возникновения которых остается невыясненной. Четвертый вариант развития синдрома обусловлен комбинированными причинами — инфекционными и лекарственными. Для дебюта заболевания характерны высокая температура тела (до 39–40 °С), резкая слабость, иногда боль в горле; на лице, груди, спине появляются эритематозные пятна (эритематозная стадия заболевания). Эти пятна в течение нескольких часов (реже дней) превращаются в вялые тонкостенные, легко разрывающиеся пузыри (буллезная стадия заболевания). Пузыри сливаются с формированием массивных очагов поражения, из-за нарушения целостности которых образуются обширные некротические поля, напоминающие тяжелые ожоги 2–3-й степеней, сопровождающиеся общим интоксикационным синдромом и явлениями сепсиса (десквамационная стадия заболевания). Характерными признаками заболевания являются поражения слизистой оболочки полости рта в виде афтозного или некротическо-язвенного стоматита, также отмечается поражение половых органов (вагинит, баланопостит). Наиболее раннее проявление заболевания — геморрагический конъюнктивит с переходом в язвенно-некротический конъюнктивит. Диагноз устанавливают на основании: анамнеза (прием лекарственных препаратов); клинической картины (острое развитие заболевания, тяжелое общее состояние больного); наличия пузырей на фоне эритемы, положительных симптомов Никольского и Асбо–Ганзена. При постановке диагноза информативны лабораторные исследования. В анализе крови отмечают повышенные уровни лейкоцитов и появление их незрелых молодых форм, повышение СОЭ и времени свертываемости крови, снижение в ней содержания белка и питательных веществ, увеличение белковых антител, уровней билирубина, мочевины, азота. Важный диагностический критерий — снижение или полное отсутствие эозинофилов в анализе крови. Этот диагностический признак позволяет отличить СЛ от других аллергических состояний. Для дифференциальной диагностики проводят пункционную биопсию кожи с исследованием замороженных срезов: при синдроме ошпаренной кожи отслаивается роговой слой эпидермиса, при СЛ — весь эпидер-

мис целиком. При гистологическом исследовании образца кожи больного СЛ обнаруживают полную гибель клеток поверхностного слоя эпидермиса.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Несмотря на характерную клиническую картину синдрома Лайелла (СЛ), существует множество заболеваний, характеризующихся схожестью клинических симптомов и появлением пузырей на коже и/или слизистых. Синдром Лайелла дифференцируют с такими заболеваниями как: эритема многоформная (*erythema multiforme*), пузырчатка слизистых (*pemphigus of mucous membranes*), пузырчатка вульгарная (*pemphigus vulgaris*), паранеопластическая пузырчатка (*paraneoplastic pemphigus*), буллезная форма красной волчанки (*bullous form of red lupus*), линейный IgA сцепленный дерматоз (*linear IgA linked dermatosis*), генерализованная фиксированная эритема, буллезная форма (*generalized fixed erythema, bullous form*), острая реакция трансплантат против хозяина, буллезная форма (*acute graft versus host response, bullous form*), стафилококковый синдром ошпаренной кожи (*staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)*) [2, 5].

Несмотря на укоренившееся мнение о различии между СЛ и ССД лишь в степени поражения (площадь поражения тела при СЛ $\geq 30\%$, а при ССД $\leq 10\%$), ряд авторов считают эти критерии недостаточными для прогноза заболевания [6]. Дополняя сомнительные результаты по критериям площади поражения тела (менее 10%) симптомом Никольского, все случаи с его положительными проявлениями трактуются как более тяжелые и определяются в категорию СЛ [3].

Приводим случай из нашей практики, демонстрирующий трудности правильной и своевременной диагностики СЛ.

Больная, 52 года, обратилась за медицинской помощью к терапевту с жалобами на кашель с мутной вязкой мокротой в течение двух последних месяцев, дискомфорт в горле при глотании. При осмотре выявлены мелкие пузырьки с прозрачным содержимым. Эпидемиологический анамнез спокоен. Аллергологический анамнез не отягощен. Был поставлен предварительный основной диагноз: «Бронхит хронический неуточненный. Хронический назофарингит, обострение. Стоматит». Сопутствующий диагноз: «Хронический гепатит В». При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови выявлена эозинофилия (эозинофилы — $27,9\%$). Больной назначена консультация пульмонолога. Лечение включало санацию полости рта (в амбулаторной карте не указано, каким препаратом) и муколитики (АЦЦ 600 мг 1 раз в день).

На протяжении следующих 1,5 месяцев больная регулярно (1 раз в 10–12 дней) посещала терапевта, при этом клиническая картина (как следует из записей в амбулаторной карте) оставалась без существенной динамики. В качестве дифференциальных диагнозов в медицинских картах фигурировали «бронхиальная астма?», «идиопатический легочный фиброз?», «синдрома Черджа–Стросса?». Больной были проведены рентгенологические исследования с консультацией пульмонолога. Рекомендованы, но не выполнены консультации дерматолога и аллерголога. К лечению хронического бронхита добавлены лазолван (30 мг 3 раз в день), таваник (500 мг 1 раз в день 7 дней), дифлюкан (150 мг 1 раз в день 3 дня). На фоне лечения в ОАК нарастала эозинофилия (до 44%) и СОЭ (44 мм/ч). Больная госпитализирована в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония? Аллергическая реакция по типу крапивницы». Диагноз внебольничной пневмонии был подтвержден рентгенологическим исследованием. В стационаре проведена терапия, которая включала: ципрофлоксацин 800 мг/сут; дексаметазон 12 мг, эуфиллин, препараты калия, натрия, магния; *per os*: муколитики, омепразол, в/м супрастин. За время пребывания в стационаре у больной не зафиксировано появления высыпаний на коже и отеков. В то же время высыпания на слизистой губ трансформировались в корочки. Со слов больной, значительно уменьшилась одышка, самочувствие улучшилось. Консультации дерматолога и аллерголога в стационаре не проводились. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, в общем анализе крови эозинофилы 1% ; даны рекомендации о необходимости соблюдения диеты и режима питания, консультации дерматолога и аллерголога, наблюдения терапевтом, при высыпаниях использовать мазь Лавакол. Спустя сутки после выписки из стационара у больной появились боли в области губ, высыпания на коже груди и плеч, без ощущения зуда, и отек лица. Бригадой СМП больная госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом «пневмония? сыпь неясной этиологии»; в общем анализе крови эозинофилы $16,5\%$. Высыпания на слизистой полости рта расценивались врачами как токсико-аллергический стоматит на фоне общего заболевания, в связи с этим осуществлялась медикаментозная обработка полости рта. Но после появления признаков токсико-аллергического кератита больная была переведена в кожно-венерологический диспансер, где при поступлении был поставлен диагноз: «Токсикодермия. Реконвалесцент внебольничной пневмонии. Хронический вирусный гепатит В». В полном объеме и в соот-

ветствии с клиническими рекомендациями проводили лечение: карболен 5 таблеток на ночь 3 дня, парацетамол по 1 таблетке 2 раза в день в случае повышения температуры тела; альмагель по 1 ложке до еды, аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день, аспирин по $\frac{1}{4}$ табл. 1 раз в день, метопролол 25 мг 2 раза в день; инъекции: в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250 мл и р-р тиосульфата натрия 3 % 10 мл, р-р супрастина 2,5 % 1 мл, № 1, № 2; в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250,0 + р-р панангина 10,0 № 3; в/м н/н р-р супрастина 2,5 % 1,0 № 5; в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250,0 + р-р преднизолон 90 мг № 2; + № 2; + № 2; в/в кап. р-р натрия хлорида 0,9 % 250,0 + р-р преднизолон; в/м амикацин 500 мг 2 раза в день; наружно: канди-дерм, медицинский вазелин, туалет полости рта [4]. Несмотря на адекватную, своевременную, выполненную в полном объеме терапию, состояние больной стремительно ухудшалось, в связи с чем она была переведена в ожоговую реанимацию. В отделении реанимации лечение включало интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, корригирующую водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс, антибактериальную, антикоагулянтную, анти-секреторную заместительную и симптоматическую терапию. Также осуществляли обработку раневых поверхностей растворами антисептиков [1]. Несмотря на проводимое лечение, основное заболевание — токсический эпидермальный некролиз (синдромом Лайелла) — осложнилось наложением кокковой микро-биоты с последующим развитием острого кожного сепсиса и пиемическими очагами в различных органах (почки, миокард, пищевод). ДВС-синдром усугубил состояние. Непосредственной причиной смерти больной явилась полиорганная недостаточность. Клинический диагноз был полностью подтвержден результатами патологоанатомического исследования.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала особое внимание обращали на себя изменения в коже¹. На значительном исследуемом протяжении неравномерно полнокровная и умеренно отечная кожа была лишена эпидермиса. В отдельных полях зрения определялись участки некроза и гнойного воспаления эпидермиса. В сосочковом слое дермы отмечались признаки дезорганизации коллагеновых волокон в виде мукоидного и фибриноидного набухания с очагами экссудативного воспаления; полнокровие сосудов дермы с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете отдельных капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и эритроцитарных тром-

бов; умеренно отечная гиподерма с неравномерным полнокровием сосудов. В миокарде на фоне выраженных дистрофических изменений наблюдались кардиомиоциты со стертой поперечной исчерченностью, с признаками некробиотических изменений. В отечной строме миокарда отмечались диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с формированием в отдельных полях зрения микроабсцессов с некрозом единичных кардиомиоцитов; выраженное полнокровие сосудов ткани миокарда с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена; выраженно полнокровная легочная ткань с признаками альвеолярного отека, с очаговыми кровоизлияниями, а также с диффузной инфильтрацией отечных межалвеолярных перегородок лимфоцитами с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В просвете мелких бронхов и бронхиол визуализировались колонии микробов с примесью нейтрофильных лейкоцитов, которые диффузно инфильтрировали стенки бронхов и распространялись на окружающие межалвеолярные перегородки с участками их некроза. В исследуемой ткани печени на фоне выраженной белковой дистрофии гепатоцитов наблюдались дисконкомплексация печеночных балок с выраженным полнокровием синусоидных капилляров с периваскулярными кровоизлияниями, с наличием в просвете отдельных капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена, фибриновых и эритроцитарных тромбов; несколько расширенные портальные тракты со слабо выраженной диффузной инфильтрацией лимфоцитами, эозинофильными лейкоцитами с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В корковом и в мозговом веществах почечной ткани были выявлены микроабсцессы с колониями микробов в центре очагов гнойного воспаления. Выраженная белковая дистрофия эпителия канальцев сочеталась с полнокровием сосудов с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и фибриновых тромбов. Были зафиксированы выраженное полнокровие и отек мягкой мозговой оболочки. На фоне выраженного перицеллюлярного и периваскулярного отека ткани головного мозга были обнаружены признаки дистрофических изменений нейронов, выраженное полнокровие сосудов с периваскулярными кровоизлияниями с наличием в просвете капилляров эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и фибриновых тромбов. Эпителиальная выстилка слизистой оболочки пищевода на значительном исследуемом протяжении отсутствовала. Отмечалась диффузная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки с примесью

¹ Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М., 2014.

лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов, среди которых находились скопления кокковой микрофлоры и псевдомонии грибов *Candida albicans*. Наблюдались выраженные полнокровные сосуды стенки пищевода с периваскулярными кровоизлияниями и с наличием в просвете отдельных капилляров фибриновых тромбов; умеренно отечная ткань надпочечников с выраженно полнокровными сосудами и с периваскулярными кровоизлияниями.

По нашему мнению, в данном случае неблагоприятный исход медицинской помощи — смерть больной — был обусловлен объективными причинами: нетипичной клинической картиной (не зафиксировано повышения температуры тела) и отсутствием характерных признаков, выявляемых при лабораторной диагностике (длительное время имела место эозинофилия). Аллергологический анамнез больной спокоен. Безусловно, своевременная консультация аллерголога была необходима, но категорично утверждать, что в случае проведения данной консультации исход данного случая был бы другим, не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Неотложные состояния в дерматологии. – СПб.: Ольга, 2000. [Adaskevich VP. Neotlozhnye sostoyaniya v dermatologii. Saint Petersburg: Ol'ga; 2000. (In Russ.)]
2. Федосеева Г.Б. Частная аллергология. – СПб.: Норммед-Издат, 2001. [Fedoseeva GB. Chastnaya allergologiya. Saint Petersburg: Normmed-Izdat; 2001. (In Russ.)]
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Иммунопатология и аллергология: Алгоритмы диагностики и лечения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. [Khaitov RM, Il'ina NI. Immunopatologiya i allergologiya: Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Moscow: GEOTAR Media; 2003. (In Russ.)]
4. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):241-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06721.x.
5. Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(2):91-93. doi: 10.1016/j.sder.2006.04.004.
6. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(6):e119-e153. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.034.

◆ Информация об авторах

Злата Вячеславовна Давыдова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zлата.davydova@rambler.ru.

Ольга Витальевна Соколова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Алексей Владимирович Соболев — д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической микологии, аллергологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный аллерголог Ленинградской области и СЗФО, Санкт-Петербург. E-mail: microbiota@spbmapo.ru.

◆ Information about the authors

Zlata V. Davydova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the State of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zлата.davydova@rambler.ru.

Olga V. Sokolova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the State of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Alexey V. Sobolev — PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology, Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Chief Allergist of the Leningrad Region and the North-West Federal District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: microbiota@spbmapo.ru.