

**З.А. Хохлова\*<sup>1</sup>, Р.А. Гилёва<sup>1</sup>, И.Г. Коняхина<sup>1</sup>, А.П. Тишкина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, кафедра инфекционных болезней, кафедра дерматовенерологии, Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая инфекционная больница № 8», Новокузнецк, Россия

**СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ****Z.A. Khokhlova\*<sup>1</sup>, R.A. Gileva<sup>1</sup>, I.G. Konyakhina<sup>1</sup>, A.P. Tishkina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — the branch office of FGBOU DPO RMANPO of the Russian Federation Ministry of Health, Infectious Diseases Department, Dermatovenereology Department, Novokuznetsk, Russia

<sup>2</sup> — GBUZ KO «Novokuznetsk Municipal Clinical Infectious Diseases Hospital № 8», Novokuznetsk, Russia

**LYELL'S SYNDROME. PRACTICAL CASE****Резюме**

В статье рассматривается междисциплинарная проблема лекарственной аллергии, а именно её системные проявления. Указываются варианты системных аллергических реакций, дается характеристика одной из наиболее тяжелых и редких форм заболевания — токсического эпидермального некролиза или синдрома Лайелла. Приводится клинический случай синдрома Лайелла, вызвавший диагностические трудности в начальном периоде болезни и имевший благоприятный исход. Показана динамика клинических симптомов и их обратного развития.

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз

**Для цитирования:** Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 231-236. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

**Abstract**

In the article the interdisciplinary problem of drug allergy being analysed, namely its systemic symptoms. There have been shown the variants of systemic allergic reactions and the characteristics of the toxic epidermal necrolysis or Lyell's syndrome as one of the most serious and rare form of illness. There has been carried out the analysis of the clinical case of the Lyell's syndrome with diagnostic difficulties in the beginning phase of the disease and favorable outcome. There has been proved the dynamics of clinical signs and their reversed development.

**Key words:** drug allergy, Lyell's syndrome, toxic epidermal necrolysis

**For citation:** Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Konyakhina I.G., Tishkina A.P. LYELL'S SYNDROME. PRACTICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 231-236. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, ЛА — лекарственная аллергия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЭН — токсический эпидермальный некролиз, t° — температура тела, ЧД — частота дыхания, ЭЛР — эпидермолитические лекарственные реакции

**Введение**

В настоящее время участились случаи аллергических реакций на средства медикаментозной терапии. Это связывают с ростом количества аллергозов и аутоиммунных заболеваний, применением большого количества медикаментов у одного больного, наличием сопутствующей патологии разных органов, появлением и использованием новых лекарственных препаратов [1, 2]. Лекарственная аллергия (ЛА) — это иммунологически опосредованная гиперчувствительность больных к лекарственным средствам, возникающая при повторном контакте с ними. Является одним из самых тяжелых прояв-

лений аллергии с многообразием клинических симптомов, сложное в плане лечения пациентов [1 — 6]. С такой патологией может столкнуться практикующий врач любой специальности. В России частота лекарственных осложнений составляет 2-3% у амбулаторных больных и 10-15% у пациентов в стационарах [2, 6].

**Обзор**

Различают ЛА с системными клиническими проявлениями и ЛА с преимущественным поражением отдельных органов [3].

\*Контакты/Contacts. E-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Системные клинические проявления ЛА отличаются разнообразием. Могут развиваться анафилаксия, острые тяжелые распространенные дерматозы: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); сывороточная болезнь, системный лекарственный васкулит, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, лекарственная лихорадка, синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен) [3].

Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛА включают в себя поражения кожи, органов дыхания, системы кроветворения, органов кровообращения, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, мочевой системы, нервной системы. Поражения кожи характеризуются такими явлениями, как макулопапулезные экзантемы, крапивница и ангиоотек, аллергический кожный васкулит, контактный аллергический дерматит, фиксированная эритема и другие фиксированные токсикодермии, многоформная экссудативная эритема, фотодерматиты, феномен Артюса-Сахарова, эксфолиативная эритродермия, узловатая эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез [3].

Одно из редких угрожающих жизни состояний — синдром Лайелла — относится к системным проявлениям ЛА, а именно к острым тяжелым распространенным дерматозам (эпидермолитические лекарственные реакции, ЭЛР). Эти состояния характеризуются обширными поражениями кожи и слизистых оболочек [1-3, 5-7]. Причинно-значимыми препаратами для развития данных синдромов являются сульфаниламиды, пенициллины, реже — цефалоспорины, фторхинолоны, ванкомицин, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства, противосудорожные препараты [1-4]. Заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 0,4 до 6 случаев на миллион человек [1, 3, 4], и до 0,3% от всех случаев лекарственной аллергии [2, 7]. Может возникать в любом возрасте. Риск развития выше у ВИЧ-позитивных лиц (в 1 000 раз) [4], больных системной красной волчанкой и онкологическими заболеваниями [1, 4]. Интервал от момента приема препарата до развития клинической картины может составлять от 2 до 8 недель. Этот период необходим для формирования иммунного ответа. Патогенез связан с массовой гибелью базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек, вызванных Fas-индуцированным и перфорин/гранзим-опосредованным апоптозом клеток. Программируемая гибель клеток происходит в результате иммуноопосредованного воспаления, важную роль в развитии которого играют цитотоксические Т-клетки [2-4]. Выделяют синдром Стивенса — Джонсона — площадь поражения менее 10%, синдром Лайелла — площадь поражения более 30%

и промежуточную форму — площадь поражения 10-30% [4]. То есть, по сути, это всего лишь стадии одного процесса [1, 3, 4]. Прогноз заболевания зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии, обширности поражения кожи. Смертность от ЭЛР составляет 5–12% [4], а при синдроме Лайелла — 30-70%-100% [2, 6].

*Синдром Стивенса-Джонсона* — это тяжелая форма многоформной экссудативной эритемы, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками отмечают поражение внутренних органов. Характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв на слизистых (двух и более) и коже. Эпидермальный некролиз составляет менее 10% площади кожного покрова. Отмечается выраженная лихорадка, недомогание [3, 6].

*Синдром Лайелла (Токсический эпидермальный некролиз, ТЭН)* — это острое, тяжелое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек. Типично появление эпидермального некролиза (симптом Никольского положительный) и эксфолиация кожи, сопровождающиеся тяжелой интоксикацией и нарушениями функций всех органов [3, 6].

Как правило, кожный и слизистый процессы проходят стадии от многоформной экссудативной эритемы до синдрома Стивенса-Джонсона и заканчиваются распространенным эпидермальным некролизом кожи от 30 до 100% поражения. Временной интервал развития ТЭН может составлять от нескольких часов до нескольких дней [1, 3, 4].

Процесс может начинаться как обычная крапивница, не поддающаяся терапии антигистаминными средствами и препаратами кальция [4, 6]; затем присоединяются тошнота, рвота, боли в суставах, лихорадка. Либо вначале возникают лихорадка, озноб, слабость, головная боль, боли в мышцах, суставах, горле, ринит и фарингит, что часто обуславливает первоначальный диагноз ОРВИ [1, 2]. Вскоре на фоне болезненности и жжения кожных покровов появляется эритематозная отечная сыпь различной величины, часто сливная, на лице, туловище, слизистых оболочках. Спустя небольшой промежуток времени образуются многочисленные дряблые пузыри, сливающиеся между собой с образованием обширных эрозий, массивной экссудацией, что приводит к обезвоживанию и утяжелению состояния больного. Нарастают головная боль, поражения внутренних органов, отмечается потеря сознания. Возможно несколько вариантов течения ТЭН — сверхострое с летальным исходом, острое развитие токсико-инфекционного синдрома с возможным летальным исходом, и благоприятное течение с разрешением на 10-15-е сутки [2].

Для лабораторной диагностики ТЭН в настоящее время рекомендуют применять реакцию агломерации лейкоцитов по Флеку, определение антиген-специфических сывороточных иммуноглобулинов Е, реакцию бласттрансформации лейкоцитов, тест дегрануляции базофилов по Шелли и др., провокационные тесты, выполняемые аллергологом-иммунологом [2,3], а также биопсию с использованием замороженных срезов пораженной кожи, где обнаруживают периваскулярную лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию [4].

Дифференциальная диагностика при поражениях кожи проводится на ранних стадиях заболевания — с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях — с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, системными заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилококковой дермией, герпетическим дерматитом Дюринга и пр. [1-3].

При выявлении эпидермолитической лекарственной реакции, врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение. Лечение больных с ТЭН идентично таковому при ожоговых состояниях.

## Клинический пример

Пациентка С., 22 лет. Поступила в инфекционную больницу 19.11.2017г. в 00.15 мин. по скорой помощи с диагнозом «Сыпь неясной этиологии». Жалобы: сыпь на теле, боли в горле, покраснение глаз, повышение температуры ( $t^{\circ}$ ) до  $38,2^{\circ}\text{C}$ .

Анамнез заболевания: заболела 15.11.2017, когда появились слабость, боль в шее и увеличение лимфоузлов в области шеи слева. На следующий день  $t^{\circ}$   $37,3$  —  $37,5^{\circ}\text{C}$ , чувство жжения в глазах. Вечером выпила таблетку аспирина и таблетку ципролета (дозировку не помнит). 17.11. утром  $t^{\circ}$  тела нормальная, днём вновь  $37,5$ –  $37,7^{\circ}\text{C}$ , сохранялось чувство жжения в глазах. По совету матери, живущей в другом городе, использовала мазь с содержанием яда кобры для уменьшения боли в шее. Принимала таблетки флемоксин (дозировку не помнит) и декарис (пациентка накануне была поцарапана кошкой и предполагала, что могла заразиться токсокарозом). 18.11., на 4-й день болезни, появился небольшой кашель, боли в горле, в полости рта появились мелкие пузырьки. Вечером — сыпь на груди,  $t^{\circ}$   $37,7$ . Вызвала скорую помощь и была госпитализирована в инфекционную больницу.

Из анамнеза жизни известно, что в детстве болела краснухой, ветряной оспой, паротитом. В середине

октября 2017г. было обострение тонзиллита, лечилась амбулаторно амоксициллином по 500 мг, выписана к труду 26.10.2017г. Аллергию отрицает. Эпидемиологический анамнез: живёт одна в благоустроенной квартире, в контакте с больными не была.

При поступлении состояние оценено как средней тяжести.  $t^{\circ}$   $37,7$ . Сознание ясное. Активна. На коже определялись немногочисленные элементы мелкопятнистой сыпи, локализующиеся на груди, единичные элементы на спине. Выражена гиперемия конъюнктив, инъекция склер. Разлитая гиперемия слизистой ротоглотки, миндалины не увеличены, выражена зернистость слизистой, энантема на твёрдом нёбе. Передне-шейные лимфоузлы 2 степени, безболезненные. Носовое дыхание свободное. Одышка отсутствовала. Отмечалось небольшое покашливание. Дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные. Пульс удовлетворительного наполнения 106 в 1 мин. АД 136/95 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание, стул в норме.

Учитывая начало заболевания с увеличения лимфоузлов, в последующем субфебрильную температуру, боли в горле, гиперемии слизистых ротоглотки с выраженной зернистостью, в гемограмме отсутствие лейкоцитоза и тенденцию к лейкопении (лейкоциты  $4,3 \cdot 10^9$ ) предположено наличие вирусной инфекции. В круг дифференциального диагноза включены герпетические инфекции, ОРВИ, энтеровирусная инфекция. Назначена противовирусная терапия (виферон, ацикловир), местно антисептические препараты.

Утром 19.11. предъявляла жалобы те же самые, что и при поступлении, но кроме жжения появился зуд в глазах. Ухудшилось самочувствие.  $t^{\circ}$   $37,5$ . Пульс 74 в 1 мин., частота дыхания (ЧД) 18 в 1 мин. Изменился характер экзантемы и её локализация. Сыпь стала мелко- и среднепапулёзной, распространилась на лицо, туловище, руки, бёдра, обильная, ярко-розового цвета, без зуда. Присоединились энантема на мягком нёбе, щеках, гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер, одутловатость век. Продолжена противовирусная терапия, присоединена дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия.

20.11.  $t^{\circ}$   $37,3$ . Пульс 94 в 1 мин. ЧД 20 в 1 мин. АД 110/70 мм рт.ст. Самочувствие и состояние значительно ухудшились. Боли в горле, покраснение глаз сохранялись. Яркая обильная средне-папулёзная сыпь распространилась на всё туловище, местами приобрела сливной характер с гнойным содержимым, в том числе и на лице, конечностях (фото 1, а, б, в).

Появились отёчность лица, губ, век, гноетечение из глаз (фото 2), на слизистой твёрдого нёба, языке гнойные налёты. ЛОР-врачом диагностирован некротический стоматит. Присоединилось гнойное отделяемое из половых органов. С учётом биохимических показателей выявлены признаки поражения печени.

Характер изменений на коже в сочетании с поражением слизистых полости рта и половых органов,



развитие синдрома реактивного гепатита свидетельствовали об аллергическом процессе, вероятно связанном с применением лекарств на догоспитальном этапе, и послужили основанием для диагностирования синдрома Лайелла.

Получены результаты обследования.

Общий анализ крови:

19.11.2017. Гемоглобин 144 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты  $8,6 \cdot 10^9$ , эритроциты  $4,27 \cdot 10^{12}$ , тромбоциты 148, эозин. 12, пал. 14, сегм. 53, лимф. 8, мон. 13.

20.11.2017: Гемоглобин 129 г/л, СОЭ 17 мм/час, лейкоциты  $4,3 \cdot 10^9$ , эритроциты  $4,74 \cdot 10^{12}$ , тромбоциты 154, эозин. 0, пал. 34, сегм. 53, лимф. 11, мон. 2.

Биохимический анализ крови 20.11.2017. Билирубин общий 79,6, прямой 73,4, непрямой 6,5 мкмоль/л; АСТ 195 е/л, АЛТ 179 е/л; тимоловая проба 4 ед.

Анализ мочи — без особенностей.

Концентрация сывороточного прокальцитонина от 20.11.2017 — 0,46 нг/мл (норма — ниже 0,5 нг/мл).

При исследовании крови на ВЭБ-инфекцию обнаружены антитела класса IgG к капсидному белку с индексом avidности 100%.

По алгоритму обследования пациентов при синдроме экзантемы проведено обследование на паразитарные инвазии. Обнаружены антитела класса IgM в титре 1:100 к трихинеллам, коэффициент позитивности 1,6 (показатели не соответствуют диагностическому уровню), суммарные антитела к антигену лямблий в титре 1:200; к токсакарам и описторхам не обнаружены.

РНГА при псевдотуберкулезе — результат отрицательный.

При бактериологическом исследовании слизи ротоглотки от 20.11.2017 выделена культура пигментирующей нейссерии и гемолитического стафилококка, обильный рост.

При бактериологическом исследовании содержимого пузырей от 20.11.2017 выделена культура золотистого стафилококка.



**Фото 1 (а, б, в).** Высыпания на коже и слизистых, 20.11.2017г.

**Figure 1 (a, b, c).** Skin and mucous membranes rashes, on the 20th of November, 2017



**Фото 2.** 03.12.2017г.  
**Figure 2.** 03.12.2017



**Фото 3.** 13.12.2017г.  
**Figure 3.** 13.12.2017.

20.11.2017г. больная с диагнозом «синдром Лайелла» переведена в реанимационное отделение многопрофильной больницы в связи с тяжестью состояния, обусловленной системным поражением, в том числе обширным поражением кожи (фото 3), слизистых полости рта и гениталий. Кроме того, отмечалось поражение печени (реактивный гепатит), костного мозга (снижение количества эритроцитов до  $3,21 \cdot 10^{12}$ , лейкоцитов до  $3,6 \cdot 10^9$ , тромбоцитов до  $105 \cdot 10^9$ , сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов), поджелудочной железы (реактивный панкреатит: амилаза 1269 Ед/л). При комплексном обследовании патологии со стороны других органов и систем не выявлено. Вместе с тем, у пациентки отмечалась стафилококковая бактериемия (в анализе крови на стерильность выделена культура золотистого стафилококка от 30.11 и 05.12; от 15.12 — роста нет), что послужило основанием для проведения антибактериальной терапии. Проводилась также дезинтоксикационная, десенсибилизирующая (медопред, преднизолон, супрастин), гепатопротективная терапия, местное лечение кожи, слизистых, глаз (антисептики, десенсибилизирующие и ранозаживляющие препараты), давались специализированные смеси для питания. Пациентка находилась в отделении реанимации до 19.12.2017. Проявления на коже и слизистых постепенно эпителизировались (фото 2, 3), после чего больная была переведена в гастроэнтерологическое отделение в связи

с развитием трудноразрешимого холестатического лекарственного гепатита (вирусная этиология гепатита была исключена). В динамике отмечалось постепенное повышение содержания общего билирубина (максимум 339,5 мкмоль/л), преимущественно за счет прямой фракции (максимум 287,1 мкмоль/л), повышение ГГТ (максимум 2484 мккат/л), холестерина (до 27,4 ммоль/л), щелочной фосфатазы (до 28,7 мккат/л). Повышение печеночных трансаминаз было выражено в меньшей степени (максимум АлАТ/АсАТ: 25,55/12,57 мккат/л) с последующей нормализацией в течение 1 месяца. В комплексе лечения применялись глюкозо-солевые растворы для парентерального введения, гепатопротекторы, энтеросорбенты, глюкокортикостероиды.

Пациентка выписана из стационара 11.01.2018г. в удовлетворительном состоянии с сохраняющимися клинико-лабораторными признаками синдрома холестаза под наблюдение терапевта, гастроэнтеролога, дерматолога.

## Заключение

Приведенный пример свидетельствует о трудности диагностики и дифференциальной диагностики синдрома Лайелла на ранней стадии развития, полиорганном поражении на пике болезни, возможности успешного лечения при обширной площади



поражения. Также данный случай демонстрирует выраженность и затяжной характер реактивного холестатического гепатита, требующего длительного лечения и последующего наблюдения. Для правильного ведения пациента с синдромом Лайелла требуется участие специалистов разного профиля.

**Конфликт интересов/Conflict of interests**  
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

**Список литературы/References:**

1. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: ГЭОТАР — Медиа. 2009; 656 с.  
Khaïtov P.M. Allergology and immunology. M.: GEOTAR — Media. 2009; 656 p. [in Russian].

2. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова. Фармарус принт медиа. М. 2012; 75 с.  
Medicinal allergy. Methodical recommendations for doctors. Edited by Academician RAS and RAMS R.M. Haitova. Farmarus print media. M. 2012; 75 p. [in Russian].

3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2015; 11 с.  
Federal clinical recommendations on patients with Steven-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis. Russian Dermatovenerologists and Cosmetologists Society. M. 2015; 11 p. [in Russian].

4. Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф. и др. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии (клинические случаи). Медиаль. 2015; 2 (16): 42-45.  
Tezyaeva S.A., Mlinnik R.A., Degtyareva S.F. and et al. Lyell's Syndrome as a rare complication of drug therapy (clinical cases). Medial'. 2015; 2 (16): 42-45 [in Russian].

5. Чичерина Е.Н., Малых С.В., Акшенцева М.В. Синдром Лайелла (клиника, диагностика, современные методы лечения). Вятский медицинский вестник. 2008; 3-4: 15-19.  
Chicherina E.N., Malykh S.V., Akshentseva M.V. Lyell's Syndrome (clinical picture, diagnostics, modern methods of treatment). Vyatka Medical Herald. 2008; 3-4:15-19 [in Russian].

Статья получена/Article received 14.03.2018 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication 29.03.2018 г.

А

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Системные поражения при лекарственной аллергии	Причинно-значимые лекарственные средства	Системные поражения при лекарственной аллергии	Причинно-значимые лекарственные средства
Анафилаксия	Антибиотики (чаще пенициллины, цефалоспорины) Пиразолон Чужеродные белки при переливании препаратов крови Местные анестетики	Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	Прокаинамид Изониазид Хлорпромазин Метилдопа Хинидин
Острые тяжелые распространенные дерматозы Многоформная экссудативная эритема, Синдром Стивенса-Джонсона, Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Сульфаниламиды Пенициллины и другие антибиотики НПВС Противосудорожные препараты	Лекарственная лихорадка	Карбамазепин Фенитоин реже Пенициллины Сульфаниламиды Хинидин
Сывороточная болезнь	Гетерологичные сыворотки	Синдром лекарственной гиперчувствительности	Противосудорожные (карбамазепин, фенитоин) Фенобарбитал Аллопуринол Салазопирин Дапсон Ламотриджин Ко-тримоксазол Мексилетин Абакавир Невирапин
Системный лекарственный васкулит	Пенициллины Сульфаниламиды Аллопуринол Препараты йода Гидантоины		

Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей.  
Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова.  
Фармарус принт медиа. М. 2012; 75 с