Синдром Лайелла

Екатерина Ким

Актуальность

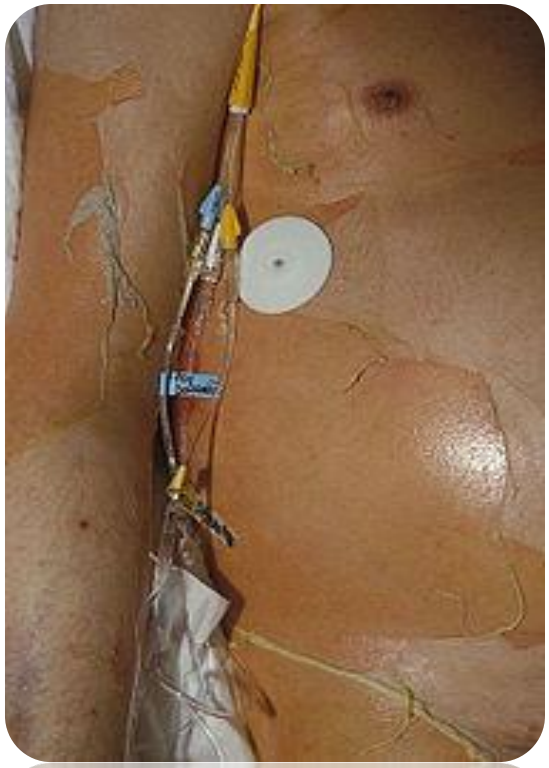
- От проявлений аллергии страдает каждый третий человек, и в последние 20 лет число страдающих аллергией растет особенно быстро
- Международное исследование (ISAAC) показало, что частота встречаемости только аллергических ринитов составляет 20-25% от популяции
- Рост аллергических заболеваний по всему миру объясняется как факторами внешней среды, так и изменением поведения и привычек
- Вызова скорой и неотложной медицинской помощи по поводу острых инфекционных заболеваний составляют более 50% от общего числа к детям,
- у детей раннего возраста – около 90% всех обращений за СП

Синдром Лайелла

(токсический эпидермальный некролиз) -токсико-аллергическое поражение кожи и слизистых оболочек, часто сопровождающееся изменениями внутренних органов и нервной системы.

Рисунок 5

Рисунок 6



- Синдром Лайелла относится к группе буллезных дерматитов. Свое основное название он получил в честь врача Лайелла, который в 1956 году впервые описал синдром как тяжелую формутоксикодермии. Клиническая картина синдрома Лайелла сходна с ожогом кожи II степени, в связи с чем заболевание называют ожоговым кожным синдромом. Еще одно распространенное название синдрома — злокачественная пузырчатка — обусловлено образованием на коже пузырей, подобных элементам пузырчатки.
- Синдром Лайелла встречается в 0,3% случаев медикаментозных аллергий. После анафилактического шока он является самой тяжелой аллергической реакцией. Чаще всего синдром Лайелла наблюдается у людей молодого возраста и детей. Симптомы заболевания могут проявиться через пару часов или в течение недели после введения медикамента. По различным данным смертность при синдроме Лайелла составляет от 30% до 70%.

Этиология

В большинстве случаев неизвестна, чаще всего синдром Лайелла представляет собой реакцию на лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, НПВС).

- У взрослых пациентов почти всегда, связано с реакцией на лекарство, причем прием в 20 % случаев отрицается.
- Кроме того, у каждого пятого пациента ответственными за это состояние могут быть вирусные инфекции, лучевая терапия и прививки.
- У детей лекарственный генез имеет место лишь в немногих случаях, зато такую форму кожной реакции вызывают стафилококки типа 71 фагогруппы П.

Причины синдрома Лайелла

В зависимости от причины развития синдрома Лайелла современная дерматология выделяет 4 варианта заболевания:

- Первый 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 — синдром Лайелла, который наблюдается в связи с применением лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков, противосудорожных лекарств, ацетилсалициловой кислоты, обезболивающих, противовоспалительных и противотуберкулезных средств). Наиболее часто развитие синдрома обусловлено одновременным приемом нескольких препаратов, одним из которых был сульфаниламид. В последние годы описаны случаи развития синдрома Лайелла на применение биологически активных добавок, витаминов, контрастных веществ для проведения рентгенографии и др.
- Третий вариант синдрома Лайелла составляют идеопатические случаи заболевания, причина возникновения которых остается невыясненной.
- Четвертый - синдром Лайелла, вызванный комбинированными причинами: инфекционными и лекарственными, развивается на фоне терапии инфекционного заболевания.

Патогенез

В случаях, связанных с приёмом ЛС, предполагают участие аллергических механизмов (III и IV типы аллергических реакций), где препарат вероятно играет роль гаптена, фиксирующегося к белкам клеток кожи.

Механизм развития синдрома Лайелла

- Большая роль в развитии синдрома Лайелла отводится генетически обусловленной предрасположенности организма к различным аллергическим реакциям. В анамнезе многих пациентов есть указания на аллергические заболевания: аллергический ринит, поллиноз, аллергический контактный дерматит, экзему, бронхиальную астму и др. У таких лиц из-за нарушения механизмов обезвреживания токсических продуктов обмена веществ происходит соединение введенного в организм лекарственного вещества с белком, который содержится в клетках эпидермиса. Это вновь образовавшееся вещество и является антигеном при синдроме Лайелла. Таким образом, иммунный ответ организма направлен не только на введенное лекарство, но и на кожу больного. Процесс напоминает реакцию отторжения трансплантата, в которой за трансплантат иммунная система принимает собственную кожу пациента.
- В основе синдрома Лайелла лежит феномен Шварцмана-Санарелли — иммунологическая реакция, приводящая к нарушению регуляции распада белковых веществ и накоплению продуктов этого распада в организме. В результате происходит токсическое поражение органов и систем. Это нарушает работу обезвреживающих и выводящих токсины органов, что усугубляет интоксикацию, приводит к выраженным изменениям водно-солевого и электролитного баланса в организме. Данные процессы приводят к быстрому ухудшению состояния пациента при синдроме Лайелла и могут стать причиной летального исхода.

Таблица 1. Классификация аллергических реакций на лекарственные препараты [9]

Тип иммунной реакции	Механизм иммунной реакции	Механизм развития	Клинические симптомы	Тип клеток, участвующих в реакции
I	IgE	Деградация тучных клеток	Крапивница, анафилаксия	В-лимфоциты / Ig
II	IgG	FcR-зависимая деструкция клеток	Дискразия клеток крови	В-лимфоциты / Ig
III	IgG и комплемент	Отложение иммунных комплексов	Васкулиты	В-лимфоциты / Ig
IVa	Th1 (IFN-γ)	Активация моноцитов	Экзема	Т-лимфоциты
IVb	Th2 (IL-5 и IL-4)	Эозинофильное воспаление	Макулопапулезная сыпь, буллезная сыпь	Т-лимфоциты
IVc	Цитотоксичные Т-лимфоциты	Гибель клеток, обусловленная CD4 или CD8	Макулопапулезная сыпь, экзема, буллезная сыпь, пустулезная сыпь	Т-лимфоциты

Примечание: Ig — иммуноглобулины, Th — Т-хелперы, FcR — Fc-рецепторы, IFN — интерферон, IL — интерлейкины.

Клиника

- Поражение слизистой оболочки полости рта, начинающегося с афтозного и развивающегося до некротическо-язвенного стоматита
- Поражение половых органов (вагинит, баланопостит)
- Геморрагический (с переходом в язвенно-некротический) конъюнктивит — наиболее раннее проявление заболевания
- Выраженная общая симптоматика с нарастающей интоксикацией, вызванной потерей жидкости и белка через поражённые эрозированные поверхности, нарушением водно-солевого баланса, развитием инфекционных поражений (часто пневмоний, вторичного инфицирования кожи), кровотечением из ЖКТ вплоть до летального исхода

Симптомы синдрома Лайелла

- Синдром Лайелла начинается с внезапного и беспричинного повышения температуры тела до 39-40°С. За несколько часов на коже туловища, конечностей, лица, слизистой ротовой полости и гениталий появляются слегка отечные и болезненные эритематозные пятна различного размера. Они могут частично сливаться.
- Через некоторое время (в среднем 12 часов) на участках внешне здоровой кожи начинает происходить отслаивание эпидермиса. При этом образуются тонкостенные вялые пузыри неправильной формы, величина которых варьирует от размеров лесного ореха до 10-15 см в диаметре. После вскрытия пузырей остаются большие эрозии, по периферии они покрыты обрывками покрышек пузырей. Эрозии окружены отечной и гиперемированной кожей. Они выделяют обильный серозно-кровянистый экссудат, что является причиной быстрого обезвоживания пациента.
- При синдроме Лайелла отмечается характерный для пузырчатки симптом Никольского — отслаивание эпидермиса в ответ на незначительное поверхностное воздействие на кожу. В связи с отслойкой эпидермиса, на тех участках кожного покрова, которые подверглись сдавлению, трению или мацерации, эрозии формируются сразу, без образования пузырей.

- Довольно быстро вся кожа пациента с синдромом Лайелла становится красной и резко болезненной при дотрагивании, ее внешний вид напоминает ожог кипятком II-III степени. Наблюдается характерный симптом «смоченного белья», когда кожа при прикосновении к ней легко сдвигается и сморщивается. В отдельных случаях синдрома Лайелла его основные проявления сопровождаются появлением мелкой петехиальной сыпи по всему телу больного. У детей заболевание обычно начинается с симптомов конъюнктивита и сочетается с инфекционным поражением кожи стафилококковой флорой.
- Поражение слизистых при синдроме Лайелла проявляется образованием на них болезненных поверхностных дефектов, кровоточащих даже при незначительном травмировании. Процесс может затрагивать не только рот и губы, а и слизистую глаз, глотки, гортани, трахеи, бронхов, мочевого пузыря и уретры, желудка и кишечника.
- Общее состояние пациентов с синдромом Лайелла прогрессивно ухудшается и за короткий период времени становится крайне тяжелым. Мучительная жажда, снижение потоотделения и продукции слюны являются признаками обезвоживания организма. Пациенты жалуются на выраженную головную боль, теряют ориентацию, становятся сонливыми. Наблюдается выпадение волос и ногтей. Обезвоживание приводит к сгущению крови и нарушению кровоснабжения внутренних органов. Наряду с токсическим поражением организма это приводит к нарушению работы печени, сердца, легких и почек. Развивается анурия и острая почечная недостаточность. Возможно присоединение вторичной инфекции.

Диагностика синдрома Лайелла

- Клинический анализ крови при синдроме Лайелла указывает на воспалительный процесс. Наблюдается повышение СОЭ, лейкоцитоз с появлением незрелых форм. Снижение или полное отсутствие эозинофилов в анализе крови является диагностическим признаком, позволяющим отличить синдром Лайелла от других аллергических состояний. Данные коагулограммы указывают на повышенную свертываемость крови. Анализ мочи и биохимический анализ крови позволяют выявить нарушения, происходящие со стороны почек, и осуществлять мониторинг состояния организма в процессе лечения.
- Важной задачей является определение медикамента, который привел к развитию синдрома Лайелла, ведь его повторное применение в процессе лечения может быть губительным для пациента. Выявить провоцирующее вещество помогает проведение иммунологических тестов. На провоцирующий препарат указывает быстрое размножение иммунных клеток, возникающее в ответ на его введение в образец крови пациента.
- Биопсия и гистологическое изучение образца кожи больного синдромом Лайелла обнаруживает полную гибель клеток поверхностного слоя эпидермиса. В более глубоких слоях наблюдается образование крупных пузырей, отечность и скопления иммунных клеток с наибольшей концентрацией в области кожных сосудов.
- Синдром Лайелла дифференцируют с другими острыми дерматитами, сопровождающимися образованием пузырей: актическим дерматитом, пузырчаткой, контактным дерматитом, синдромом Стивенса-Джонсона, буллезным эпидермолизом, герпетиформным дерматитом Дюринга, простым герпесом.

Показатель	Многоформная эритема	Синдром Стивенса–Джонсона	Синдром Лайелла
Начало заболевания	Проявление общего инфекционного заболевания по типу ОРВИ	Как правило, продромальный гриппоподобный период	Поражение дыхательных путей может отсутствовать
Время появления поражений	Обычно через 1–2 нед после начала лихорадочного состояния	Через несколько дней (4–6) после начала лихорадочного состояния	Высыпания более определенно связаны с приемом медикаментов: сыпь появляется через 24–48 ч
Поражение кожи и слизистых оболочек	Папулезные высыпания с пузырьком в центре в виде «мишени». Нет эпидермального некроза и эксфолиации кожи	Высыпания полиморфные, включая красные высыпания с темно-фиолетовым центром; наряду с почти слившимися элементами всегда имеются изолированные; появляются пузыри. Эпидермальный некроз < 10%. Феномен Никольского отрицательный	Сыпь вначале эритематозно-папулезного характера, затем в виде пузырьков преимущественно крупных с дряблой морщинистой поверхностью и тонкими стенками. Пузырьки легко вскрываются, обнажая поверхность, напоминающую ожог кипятком (симптом «обваренной кожи»). Эпидермальный некроз и эксфолиация кожи > 30%. Феномен Никольского резко положительный
Типичная локализация	Симметричные двухсторонние высыпания на лице и конечностях	Генерализованная, на лице, туловище. Преимущественно поражение конечностей, особенно тыльная поверхность кистей и стоп	Специфичность локализации отсутствует, но чаще высыпания начинаются с области лица, груди, спины, спускаются постепенно вниз, нередко симулируя коревую сыпь
Поражение слизистых оболочек	При малой многоформной эритеме нет, при большой — поверхностные эрозии	Выступает на первый план по времени появления, тяжести и обширности эрозивное поражение слизистых, чаще всего выходных отверстий	Обычно преобладает поражение кожи. При тотальном поражении возможны значительные язвенно-некротические поражения и слизистых оболочек
Поражение других органов и систем	Стоматит, кератоконъюнктивит, передний увеит	Различные поражения внутренних органов (стеноз пищевода, мочевыводящих путей), поражение глаз (блефароконъюнктивит, иридоциклит)	Тубулярный некроз и острая почечная недостаточность, эрозии слизистой трахеи, бронхов и желудочно-кишечного тракта
		Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. Клиника интоксикационного поражения центральной нервной системы	
Анализ крови	Лейкоцитоз до 10х10⁹/л или нормоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево	Лейкоцитоз до 15х10⁹/л, палочкоядерный сдвиг влево, токсическая зернистость	Лейкоцитоз или лейкопения, выраженный сдвиг влево до юных форм, токсическая зернистость, лимф-я, анемия, тромбоцитопения
Прогноз	Выздоровление через 2 нед	Смертельный исход в 3–15% случаев, нередко при явлениях менингоэнцефалита и миокардита. Регресс клинических симптомов через 2–3 нед	Смертельный исход достигает 30% случаев, в ранние сроки в результате септических процессов и гиповолемии
Терапия	Отмена лекарств. Симптоматическая терапия. В тяжелых случаях — глюкокортикостероиды (спорно)	Отмена лекарств. Переливание жидкостей. Глюкокортикостероиды (спорно). Профилактика инфекций	Ведение как ожогового больного

Дифференциальные критерии лекарственного и стафилококкового синдрома Лайелла

Критерии	Синдром Лайелла, лекарственный	Синдром Лайелла, стафилококковый
Прием лекарств	Имеется	Не характерен
Предшествующие явления	Сходные эпизоды	Отсутствие сходных эпизодов; бактериальные инфекции: - буллезное импетиго - средний отит - гнойный конъюнктивит - фарингит
Семейный анамнез	Отсутствует	Импетиго у близких
Возраст	Более 20 лет	Менее 5лет
Экзантема	Генерализованная, любой локализации	Лицо, шея, подмышечные впадины, паховая область
Признак Никольского	Тип II: положителен в области очага	Тип 1: положителен в области очага и на видимо здоровой коже
Слизистые	Также поражаются	Не поражаются
Гистопатология	Покрышка пузыря - весь некротический эпидермис	Покрышка пузыря - только роговой + зернистый слой
Летальность	20-30 % случаев	Незначительная; часто спонтанное выздоровление

Неотложная помощь

- Применяемые до развития синдрома ЛС подлежат немедленной отмене
- ГК: предпочтительно в/в метилпреднизолон
- Дезинтоксикационная и регидратационная терапия: реополиглюкин или гемодез, изотонический р-р натрия хлорида
- Обязательная госпитализация в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии

Лечение синдрома Лайелла

Учитывая токсико-аллергический характер заболевания, применение лекарственных препаратов должно проводиться со строгим учетом показаний и противопоказаний.

- **Терапия** синдрома Лайелла осуществляется инъекционным введением больших доз кортикостероидов (преднизолон). При улучшении пациент переводится на прием препарата в таблетированной форме с постепенным понижением его дозы. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, гемосорбция) позволяет производить очищение крови от образующихся при синдроме Лайелла токсических веществ. Постоянная инфузионная терапия (физ. раствор, гемодез, реополиглюкин) направлена на борьбу с обезвоживанием и нормализацию водно-солевого баланса. Она проводится при строгом контроле объема выделяемой пациентом мочи.

- В **комплексной терапии** синдрома Лайелла применяют медикаменты, поддерживающие работоспособность почек и печени; ингибиторы ферментов, участвующих в разрушении тканей; минеральные вещества (калий, кальций и магний); препараты, снижающие свертываемость; мочегонные средства; антибиотики широкого спектра.
- **Местное лечение** синдрома Лайелла включает применение аэрозолей с кортикостероидами, влажно-высыхающих повязок, антибактериальных примочек. Она проводится в соответствии с принципами обработки ожогов. Для профилактики инфицирования при синдроме Лайелла необходимо несколько раз в сутки проводить смену нательного белья на стерильное, осуществлять обработку не только кожи, но и слизистых. Учитывая выраженную болезненность, местная терапия должна проводиться при соответствующем обезболивании. При необходимости проведение перевязок осуществляется под наркозом.

Прогноз при синдроме Лайелла

Прогноз заболевания определяется характером его течения. В связи с этим выделяют 3 варианта течения синдрома Лайелла:

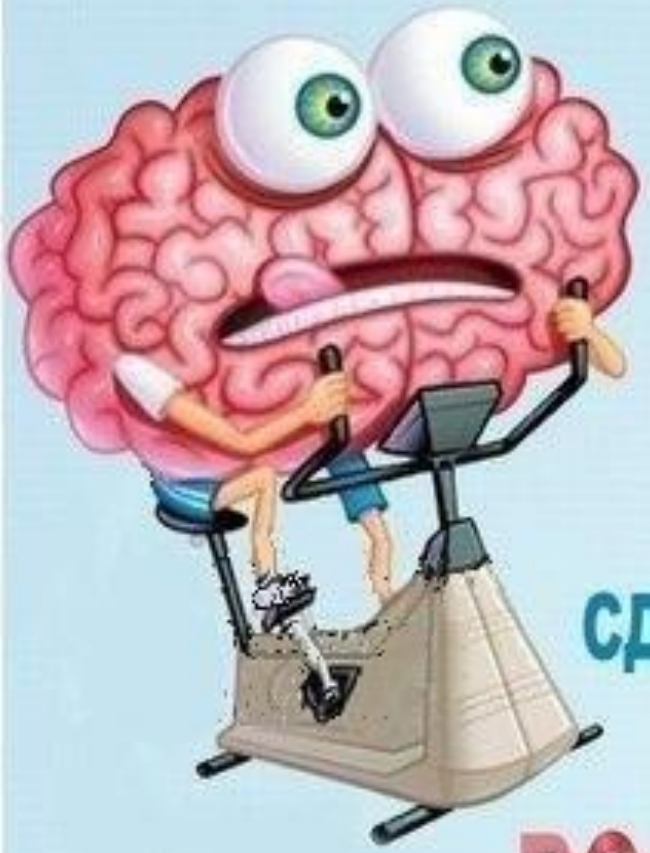
- молниеносное с летальным исходом,
- острое с возможным летальным исходом при присоединении инфекционного процесса,
- благоприятное, обычно разрешающееся спустя 7-10 дней.

Ранее начало лечебных мероприятий и их тщательное проведение улучшают прогноз заболевания.

ВАШ ПОТРЯСАЮЩИЙ **МОЗГ** МОЖЕТ ПОДНЯТЬ ВАС
ИЗ НИЩЕТЫ ДО БОГАТСТВА,

ПРЕВРАТИТЬ ВАС
ИЗ ОДИНОЧКИ
ВО ВСЕОБЩЕГО ЛЮБИМЦА,

ВЫВЕСТИ ИЗ ДЕПРЕССИИ,
СДЕЛАВ СЧАСТЛИВЫМ И РАДОСТНЫМ,



ЕСЛИ ВЫ ПРАВИЛЬНО
ВОСПОЛЬЗУЕТЕСЬ ИМ