



Офтальмологические проявления синдрома Лайелла (клинический случай)

А.В. Суров^{1,2✉}, Е.А. Калижникова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», Омск, Россия

✉abc55.79@mail.ru

Аннотация

В работе представлен клинический случай лечения пациента с офтальмологическими проявлениями синдрома Лайелла. Рассмотрены возможные варианты терапии.

Ключевые слова: синдром Лайелла, офтальмологические проявления, токсический эпидермальный некролиз.

Для цитирования: Суров А.В., Калижникова Е.А. Офтальмологические проявления синдрома Лайелла (клинический случай). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (7): 59–63. DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00287

Clinical Case

Ophthalmological manifestations of Lyell's syndrome (clinical case)

Aleksandr V. Surov^{1,2✉}, Ekaterina A. Kalizhnikova²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Vykhodtsev Clinical Ophthalmological Hospital, Omsk, Russia

✉abc55.79@mail.ru

Abstract

The paper presents a clinical case of treatment of a patient with ophthalmological manifestations of Lyell's syndrome. Possible therapy options are considered.

Key words: Lyell's syndrome, ophthalmological manifestations, toxic epidermal necrolysis.

For citation: Surov A.V., Kalizhnikova E.A. Ophthalmological manifestations of Lyell's syndrome (clinical case). *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (7): 59–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00287

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, острый некротический эпидермолиз, синдром ошпаренной кожи, буллезная токсидермия) представляет собой острый токсико-аллергический дерматоз, проявляющийся обширной некротической эритемой кожи, слизистых оболочек, генерализованными септическими осложнениями.

Этиология синдрома Лайелла до настоящего времени изучена недостаточно. Впервые в медицинской литературе этот синдром был описан в 1939 г. Debre, Lamy, Lotote под названием «пузырчатая токсидермия с пузырьчатым эпидермолизом». В 1956 г. синдром повторно описан шотландским дерматологом А. Lyell. После этого появился ряд работ по изучению этиопатогенеза данного заболевания [1].

В настоящее время выделяют две основные формы заболевания. Первая – синдром Лайелла, индуцированный стафилококками (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), который наблюдается, как правило, у детей дошкольного возраста и грудных детей и обусловлен экзотоксином золотистого стафилококка. Вторая форма – эпидермолиз, вызванный медикаментами, наблюдается, как правило, у взрослых, очень редко у детей школьного возраста. Ведущую роль в развитии заболевания отводят лекарственным препаратам, среди которых ведущее место занимают сульфаниламидные

препараты, затем антибиотики, противосудорожные и противовоспалительные средства.

В основном синдром Лайелла развивается у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом, наиболее часто – на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), по поводу которой больные принимали противовоспалительные, жаропонижающие средства, антибиотики, витамины, пищевые добавки, т.е. на фоне полифармакотерапии [2]. Возникновение его также связывают с наличием злокачественных образований, в частности у лиц, получающих лучевую терапию. К группе повышенного риска относятся пациенты после иммунизации, а также пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (риск развития у ВИЧ-позитивных лиц выше в 1 тыс. раз), но в ряде случаев причину заболевания, к сожалению, не удается выяснить [3, 4]. В настоящее время синдром Лайелла рассматривается как бурная протеолитическая реакция с поражением кожи и слизистых оболочек.

Временной интервал от момента приема препарата до развития клинической картины может составлять от нескольких часов до 8 нед. Этот период необходим для формирования иммунного ответа. Патогенез связан с массовой гибелью базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек, вызванных Fas-индуци-

рованным и перфорин/гранзимопосредованным апоптозом клеток. Программируемая гибель клеток происходит в результате иммуноопосредованного воспаления, важную роль в развитии которого играют цитотоксические Т-клетки.

Заболеваемость оценивается примерно как 1–6 случаев на 1 млн человек и составляет до 0,3% от всех случаев лекарственной аллергии. Хотя данный синдром может возникнуть в любом возрасте, опасность его развития значительно возрастает после 40 лет, с преобладанием у лиц мужского пола. Интересно также, что чаще заболевание фиксируется зимой и ранней весной. Что касается клинической картины, то она заключается в поражении слизистых оболочек как минимум двух органов и кожи с площадью поражения не более 30% всего кожного покрова. Развивается процесс остро, поражение сопровождается тяжелыми общими расстройствами в виде высокой температуры тела (38–40 °C), головной боли, диспепсических явлений и др., а нередко вплоть до коматозного состояния. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица и туловища, характеризуются появлением множественных полиморфных высыпаний в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, пузырьков.

Очень быстро, уже в течение нескольких часов, на этих местах формируются большие пузыри, которые, сливаясь, могут достигать гигантских размеров. Они сравнительно легко разрушаются (положительный симптом Никольского), образуя обширные ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрывок пузырей, так называемый «эпидермальный воротник». Нередко даже на коже ладоней и стоп появляются округлые темно-красные пятна с геморрагическим компонентом. Тяжелое поражение наблюдается и на слизистых оболочках полости рта, носа, половых органов, на красной кайме губ и в перианальной области, где вскрывающиеся пузыри обнажают обширные, резко болезненные эрозии, покрытые сероватым фибринозным налетом. На красной кайме губ часто образуются толстые буро-коричневые геморрагические корки. Вследствие поражения слизистых оболочек пациентов беспокоят боли, жжение, повышенная чувствительность при глотании, болезненное мочеиспускание [5, 6].

Процесс может начинаться как обычная крапивница, не поддающаяся терапии антигистаминными средствами, с последующим присоединением признаков недомогания в виде тошноты, рвоты, лихорадки, озноба, слабости, боли в мышцах, суставах, горле, ринита и фарингита, что нередко обуславливает первоначальный диагноз ОРВИ. Только потом, на фоне болезненности и жжения кожных покровов, на лице, туловище и слизистых оболочках появляется эритематозная отечная, часто сливная сыпь с последующим образованием многочисленных пузырей и обширных эрозий с массивной экссудацией на их месте, что, наряду с поражением внутренних органов, приводит к утяжелению состояния пациента.

Возможно несколько вариантов течения заболевания: сверхострое с летальным исходом, острое развитие токсико-инфекционного синдрома с возможным летальным исходом и благоприятное течение с разрешением на 10–15-е сутки.

В патологический процесс вовлекаются также и глаза: наблюдаются блефароконъюнктивит, язва роговицы, увеит вплоть до развития клинической картины, аналогичной таковой при пемфигиоде (с рубцовыми процессами в переднем отрезке глаза, развитием тяжелого синдрома «сухого глаза», симблефарона, неоваскуляризации, помутнения роговицы и т.п.).

Диагноз основывается на результатах анамнеза заболевания и характерной клинической картине, которая сопровождается анемией, лимфопенией, нередко эозинофилией и нейтропенией, причем последняя является неблагоприятным прогностическим фактором. При необходимости проводят гистологическое исследование биоптата кожи, при котором наблюдаются некроз всех слоев эпидермиса, образование щели над базальной мембраной, отслойка эпидермиса, незначительно выраженная воспалительная инфильтрация дермы [1, 4].

Выделяют синдром Стивенса–Джонсона (1922 г.), площадь поражения при котором менее 10%, и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), характеризующийся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек на площади более 30%. Таким образом, для последнего характерна большая площадь пораженной поверхности кожи с отслаиванием эпидермиса (симптом Никольского). Имеется и промежуточная форма при площади поражения 10–30%. То есть, по сути, это наиболее тяжелый вариант многоформной экссудативной эритемы или синдрома Стивенса–Джонсона. Другими словами, это всего лишь стадии одного процесса. Нередко 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 [5, 7].

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с многоформной экссудативной эритемой, вульгарной пузырчаткой, синдромом стафилококковой ошпаренной кожи, реакцией «трансплантат против хозяина», скарлатиной, термическим ожогом, фототоксической реакцией, эксфолиативной эритродермией, фиксированной токсидермией [4].

Лечение заключается в как можно более быстрой идентификации и отмене причинного препарата (в сомнительных случаях следует отменить прием всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми) с проведением поддерживающей терапии (в ожоговом центре или реанимационном отделении), направленной на иммунологические и цитотоксические механизмы, коррекцию гемостаза, для сохранения гемодинамического равновесия и профилактики осложнений, в частности бактериальных. Терапия проводится в виде системного применения глюкокортикостероидов, дезинтоксикационного и регидратационного инфузион-

ного лечения, заместительной терапии компонентами крови. В качестве альтернативы глюкокортикостероидам возможно также применение циклоспорина А, человеческого иммуноглобулина и проведение процедур гемосорбции или плазмафереза [3–7].

Необходима консультация офтальмолога. Местная терапия заключается в использовании антисептиков, частых инстилляциях репаративных и слезозамещающих средств. На кожу век применяют мази. При возникновении инфекционных осложнений назначают антибиотики с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам, а также тяжести клинических проявлений. Нередко требуется механическое разделение синехий между конъюнктивой глазного яблока и веками в случае их формирования. Кератопластика и даже кератопротезирование, а также применение биоматериала «Аллоплант» при хирургическом лечении тяжелых офтальмологических осложнений со стороны конъюнктивы и роговой оболочки позволяет минимизировать тяжелые последствия этого заболевания [7–11].

В целом прогноз заболевания зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии, обширности поражения кожи. Чем старше возраст пациента и серьезнее сопутствующие заболевания, тем обширнее бывает поражение кожи и хуже прогноз. Заболевание может осложниться кровотечением из мочевого пузыря, пневмонией, бронхолитом, колитом, острой почечной недостаточностью, вторичной бактериальной инфекцией, потерей зрения. Смертность при синдроме Стивенса–Джонсона составляет 5–12%, а при синдроме Лайелла – 30–75%.

Прогноз во многом зависит от степени поражения, наличия инфекционных осложнений, своевременности и объема оказанной медицинской помощи. Относительно небольшое количество описаний случаев синдрома Лайелла связано с редкостью данной патологии (0,4–1,2 случая на 1 млн больных в год). Средний уровень летальности составляет 25–30%, в тяжелых случаях может достигать 65–70% [12, 13].

Клинический случай

Пациент К., 50 лет, проходил лечение на базе многопрофильного стационара в апреле – мае 2023 г., куда был в срочном порядке госпитализирован в связи с развившейся токсической реакцией на внутримышечное введение какого-то препарата (скорее противовоспалительного средства) по поводу боли в поясничном отделе позвоночника. В клинике был установлен диагноз токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) – тяжелое течение. Острый двусторонний конъюнктивит. К наиболее выраженным проявлениям относились: тотально эритематозно-геморрагическая сливная сыпь, местами с формированием булл до 5 мм с серозным содержимым, на всех видимых слизистых покровах эрозии с чистой поверхностью, энантемы, выраженный отек тканей, экссудация. Пациент находился на лечении месяц, получал усиленную противовоспа-

Рис. 1. Внешний вид пациента с офтальмологическими проявлениями синдрома Лайелла.

Fig. 1. Appearance of patient with the Lyell's syndrome ophthalmologic manifestations.



Рис. 2. Точечная перфорация роговицы у пациента с синдромом Лайелла.

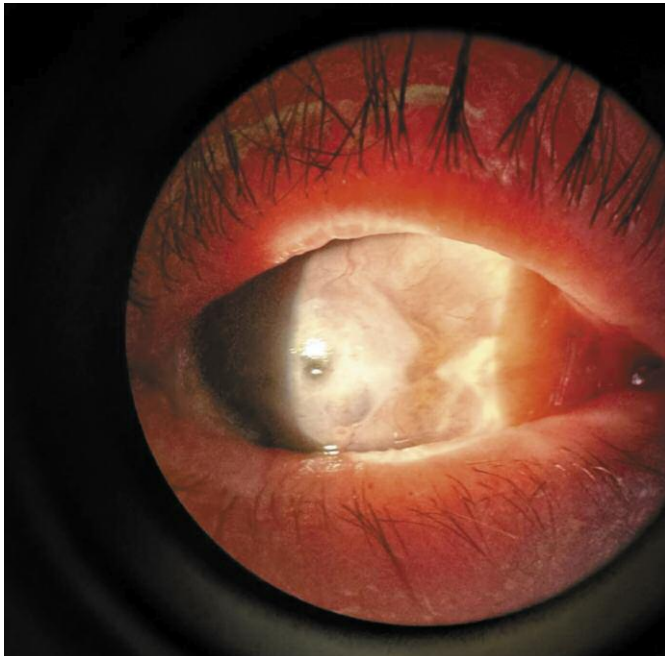
Fig. 2. Punctate corneal perforation in patient with Lyell's syndrome.



лительную, антибактериальную, инфузионную и другую терапию, по поводу поражения органа зрения – антибактериальную и противовоспалительную терапию без кератопластических средств. После стабилизации состояния, пациент был выписан на лечение амбулаторно.

В мае 2023 г. впервые обратился в офтальмологическую клинику. При осмотре: выраженный отек век, эрозивные изменения пальпебральной и бульбарной конъюнктивы, на интермаргинальном крае век изъязвления с серозным отделяемым, выраженный блефароспазм, сухость слизистой оболочки и поверхности роговицы, глубже лежащие среды интактны. Процесс носил двусторонний характер, проведение проверки остроты зрения, пробы Норна и теста Ширмера не представлялось возможным. Дополнительно сохранялись изменения кожных покровов и слизистой других локализаций. Пациенту назначены в инстилляциях антисептическое

Рис. 3. Васкуляризированное помутнение роговицы с наличием иридокорнеального сращения в зоне предшествующей перфорации роговицы.
Fig. 3. Vascularized corneal opacification with iridocorneal adhesion in the area of previous corneal perforation.



средство, кератопротекторные препараты в виде капель, геля, мази. Одновременно, пациент, находясь под наблюдением инфекциониста, иммунолога и аллерголога, продолжал системную терапию, основу которой составляли глюкокортикостероиды (рис. 1).

Спустя 10 дней, на фоне лечения, произошла точечная перфорация роговицы правого глаза, для временной борьбы с которой, ввиду наличия выраженного болевого, роговичного синдромов и практически отсутствия какой-либо возможности прикоснуться к глазу и, соответственно, провести манипуляции по закрытию дефекта в условиях операционной, принято решение надеть мягкую контактную линзу (рис. 2).

Через 7 дней с учетом наличия соответствующих условий и отсутствия эпителизации дефекта роговицы пациенту выполнена эпикератопластика по Пучковской и блефарорафия. Спустя 1 мес произошло самопроизвольное расхождение швов, рассасывание аллопланта, гнойное воспаление роговицы с зиянием сквозного дефекта, тампонированного радужной оболочкой. Терапия была усилена добавлением мощных антибактериальных, противовоспалительных средств в виде капель, мазей. Лечение по настоянию пациента проводилось амбулаторно.

За два месяца наблюдения по состоянию кожных покровов и слизистой оболочки других локализаций наблюдалась выраженная положительная динамика. Пациент продолжал находиться на системной терапии. Через 14 дней, после очищения дефекта роговицы и стихания воспаления, пациенту вновь была выполнена эпикератопластика по Пучковской и блефарорафия справа. Кератопластическое лечение с добавлением ин-

Рис. 4. Выраженные проявления синдрома сухого глаза на другом глазу, пациент получает местную кератопластическую и системную терапию в течение 6 мес.

Fig. 4. Severe dry eye syndrome manifestations in the other eye, the patient have been receiving topical keratoplastic and systemic therapy for 6 months.



стиляций антисептика продолжено. Через 3 нед вновь наблюдалось расхождение швов на веках, но аллоплант был фиксирован, дефект роговицы чистый, отделяемого из глаза не было, происходило формирование помутнения роговицы с наличием иридокорнеального сращения в зоне предшествующей перфорации роговицы.

В настоящее время пациент продолжает применять кератопластическую терапию в оба глаза, находится под наблюдением иммунолога и аллерголога. Состояние кожи век нормализовано, сохраняется выраженная сухость слизистой век и глазного яблока, эрозивные и язвенные дефекты интермаргинального края век отсутствуют, справа – сформировано помутнение роговицы, слева, несмотря на единичный за все время наблюдения эпизод развития дефекта эпителия, – роговица прозрачна. Офтальмотонус (пальпаторно) в норме, проведение измерения остроты зрения, пробы Норна, теста Ширмера затруднено. Суммарный срок наблюдения составил 6 мес (рис. 3, 4).

Результаты и обсуждение

Основной проблемой больных, перенесших синдром токсического эпидермального некролиза, являются рубцово-дистрофические изменения переднего сегмента глаза, что может привести к снижению остроты зрения, развитию вторичной глаукомы и потери глаза, как органа. Внутриглазные среды остаются, как правило, интактными.

В настоящее время уделяется большое внимание изучению процессов, происходящих в острый период

токсического эпидермального некролиза, что позволяет найти новые подходы в лечении этого заболевания [1, 12, 13]. Этому посвящены исследования Viard I. и соавт. [13]. Исследования других авторов рассматривают лечение последствий поражения глаз при синдроме Лайелла, в частности проведение сквозной кератопластики, кератопротезирования при рубцовых изменениях роговицы, пластических вмешательствах с целью устранения пальпебральных сращений, и методы борьбы с тяжелым синдромом сухого глаза, возникающим у этих пациентов [2, 4, 9].

Выводы

Проблема реабилитации пациентов, перенесших токсический эпидермальный некролиз, является актуальной. Ввиду того, что данная патология встречается относительно редко, продвижение в части изучения этио-

логии, патогенетических процессов ее развития и, соответственно, методов лечения пациентов, замедленно. Но все же определенные выводы к настоящему времени сделать все-таки можно. В частности, это касается быстрой, своевременной госпитализации пациента в многопрофильный стационар, проведения массивной разнонаправленной терапии, адекватного ухода за пораженными участками тела и проведение работы над предупреждением развития тяжелых и зачастую необратимых последствий для органа зрения. В противном случае необходимо помнить о высоком проценте летальности при развитии этого синдрома и возможной потери глаза, как органа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Heng MC. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 778–86.
- Кожные и венерические болезни. Под ред. О.Ю. Олисовой. М.: Практическая медицина, 2015. С. 151–3.
- Tezyaeva SA, Mlinnik RA, Degtyareva SF et al. Lyell's syndrome as a rare complication of drug therapy (clinical cases). Medial. 2015; 2 (16): 42–5 (in Russian).
- Чичерина Е.Н., Малых С.В., Акашинцева М.В. Синдром Лайелла (клиника, диагностика, современные методы лечения). Вятский медицинский вестник. 2008; 3 (4): 15–9.
- Chicherina EN, Malykh SV, Akashintseva MV. Lyell's syndrome (clinic, diagnosis, modern methods of treatment). Vyatka Medical Bulletin. 2008; 3 (4): 15–9 (in Russian).
- Владыка А.С., Рыжко П.П., Воронцов В.М. и др. К проблеме лечения синдрома Лайелла: вопросы дискуссионного характера. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2007; 4: 21–7.
- Vladyka AS, Ryzhko PP, Vorontsov VM et al. To the problem of treatment of Lyell's syndrome: issues of a debatable nature. Ukr J Dermatol Venereol Cosmetol. 2007; 4: 21–7 (in Russian).
- Хохлова З.А., Гилева Р.А., Конахкина И.Г., Тишкина А.М. Синдром Лайелла. Случай из практики. Архив внутренней медицины. 2018; 8 (3): 231–6.
- Khokhlova ZA, Gileva RA, Konyakhina IG, Tishkina AM. Lyell's syndrome. Cases from practice. Archive of Internal Medicine. 2018; 8 (3): 231–6 (in Russian).
- Куделка Е.Н., Шахманов Д.М., Соболев А.Ф. и др. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Журнал инфектологии. 2017; 9 (4): 144–52.
- Kudelka EN, Shakhmanov DM, Sobolev AF et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). J Infectology. 2017; 9 (4): 144–52 (in Russian).
- Газизова И.Р., Шафикова Р.М. Офтальмологические проявления синдрома Стивенса–Джонсона (случай из практики). Точка зрения. Восток–Запад. 2015; 2: 27–9.
- Gazizova IR, Shafikova RM. Ophthalmological manifestations of Stevens–Johnson syndrome (a case from practice). Point of view. East-West. 2015; 2: 27–9 (in Russian).
- Кадыров Р.З., Примов Р.Э., Карачурина И.Р. Клинический случай применения биоматериалов «Аллоплант» в хирургическом лечении офтальмологических осложнений у пациента с синдромом Лайелла. Практическая медицина. 2019; 17 (1): 141–5.
- Kadyrov RZ, Primov RE, Karachurina IR. A clinical case of the use of biomaterials "Alloplant" in the surgical treatment of ophthalmic complications in a patient with Lyell syndrome. Pract Med. 2019; 17 (1): 141–5 (in Russian).
- Кравчинина В.В., Душин Н.В., Фролов М.А. и др. Тяжелое поражение глаз при синдроме Стивенса–Джонсона. Вестник РУДН (Медицина). 2006; 1 (33): 131–5.
- Kravchinina VV, Dushin NV, Frolov MA et al. Severe eye damage in Stevens–Johnson syndrome. Bulletin of the RUDN (Medicine). 2006; 1 (33): 131–5 (in Russian).
- Нургалеева М.М. Поражения глаз у детей при синдроме Лайелла. Восток–Запад. 2013; 367–9.
- Nurgalieva MM. Eye lesions in children with Lyell's syndrome. East-West. 2013; 367–9 (in Russian).
- Moussala M. Lyell's syndrome and its ophthalmologic manifestations in Cameroon. J Fr Ophthalmol. 2000; 23 (3): 229–37.
- Viard I, Wehrli P, Bulliani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD25 with human intravenous immunoglobulin. Science. 1998; 282: 490–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Суров Александр Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. офтальмологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-офтальмолог, зав. микрохирургическим отделением, БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева». E-mail: abc55.79@mail.ru

Калижникова Екатерина Александровна – врач-офтальмолог микрохирургического отделения, БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева». E-mail: kalizhnikova14@yandex.ru

Поступила в редакцию: 01.10.2023

Поступила после рецензирования: 06.10.2023

Принята к публикации: 12.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr V. Surov – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University, Vykhodtsev Clinical Ophthalmological Hospital. E-mail: abc55.79@mail.ru

Ekaterina A. Kalizhnikova – Ophthalmologist, Vykhodtsev Clinical Ophthalmological Hospital. E-mail: kalizhnikova14@yandex.ru

Received: 01.10.2023

Revised: 06.10.2023

Accepted: 12.10.2023