

Синдром Лайелла у детей – клинические проявления, лечение

Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Lyell's syndrome in children – clinical features, treatment

G.A. Kharchenko, O.G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Синдром Лайелла является одним из наиболее тяжелых заболеваний токсико-аллергического характера и у детей представляет реальную угрозу для жизни. В статье приведены данные литературы и собственные клинические наблюдения синдрома Лайелла у детей, этиологической причиной которого являлись медикаментозные препараты, часто используемые в педиатрической практике при вирусных инфекциях – 0,05% глазная бонафтоновая мазь, парацетамол. На основе анализа данных литературы и собственных наблюдений предлагается алгоритм лечебных мероприятий у детей с синдромом Лайелла, предусматривающий назначение глюкокортикоидов, иммуноглобулинов для внутривенного введения, гипосенсибилизирующих средств, коррекцию водно-электролитного баланса, местное лечение и др.

Ключевые слова: дети, синдром Лайелла, клинические проявления, лечение, глюкокортикоиды, иммуноглобулины для внутривенного введения.

Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей – клиника, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 99–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102

Lyell's syndrome is one of the most serious diseases of a toxic-allergic nature and it presents a real threat to children life. The article presents literature data and clinical observations of Lyell's syndrome in children, the etiological cause of which was medication, often used in pediatric practice for viral infections – 0.05% eye bonafton ointment, paracetamol. Based on the analysis of literature data and our own observations, we propose the algorithm of therapeutic measures in children with Lyell's syndrome, which includes the administration of glucocorticoids, immunoglobulins for intravenous administration, hyposensitizing agents, correction of water and electrolyte balance, local treatment, etc.

Key words: children, Lyell's syndrome, clinical manifestations, treatment, glucocorticoids, immunoglobulins for intravenous administration.

For citation: Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Lyell's syndrome in children – clinical features, treatment. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(1): 99–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102

Синдром Лайелла является тяжелым иммуноаллергическим заболеванием, представляющим собой острую кожно-висцеральную патологию, протекающую с отслойкой и некрозом эпидермиса, образованием дряблых пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках [1–3]. Основная причина развития синдрома Лайелла – генетически обусловленная предрасположенность организма к аллергическим реакциям на инфекционный процесс и значаемые лекарственные препараты [4, 5].

По характеру течения выделяют 3 формы синдрома Лайелла. Молниеносная форма встречается у 10% больных, характеризуется поражением кожи (до 90% поверхности тела) и слизистых оболочек, развивающимся в течение нескольких часов, нарушениями сознания (до комы), острой почечной недостаточностью (анурия). Летальность при данной форме достигает 95% в течение 2–3 сут от начала заболевания.

© Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., 2019

Адрес для корреспонденции: Харченко Геннадий Андреевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7764-0995
e-mail: Xarchenkoga@mail.ru

Кимирилова Ольга Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4066-2431
414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Острая форма синдрома Лайелла регистрируется у 50–60% больных, характеризуется некрозом кожных покровов (до 70% поверхности тела), поражением слизистых оболочек. С 3–4-го дня заболевания присоединяются симптомы полиорганной недостаточности (церебральной, легочной, сердечной, почечной, печеночной и др.). При прогрессировании процесса возможно развитие сепсиса. Длительность заболевания при данной форме составляет до 3 нед, а летальность – до 60%.

Благоприятное течение синдрома Лайелла встречается у 30% больных. Клинические проявления максимально выражены к концу 1-й недели заболевания. Площадь поражения поверхности тела составляет не более 50%. Обратное развитие патологического процесса происходит в течение 3–6 нед.

Начало синдрома Лайелла чаще острое. На фоне лихорадки и катаральных явлений в ротоглотке через несколько часов после приема лекарств на коже лица, туловища, конечностей появляются эритематозные или пятнисто-папулезные элементы сыпи, образующие бляшки с быстрым переходом в дряблые пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым [1, 3]. Пузыри быстро разрываются, открывая большие, лишенные эпидермиса площади с обрывками эпидермиса по периферии, мокнущей

и болезненной поверхностью. Местами эпидермис снимается без видимой предшествующей буллезной реакции, под влиянием малейшего давления (положительный симптом Никольского). В этой стадии отслаивания эпидермиса клиническая картина напоминает диффузный ожог II степени. Кожа кажется обваренной [6, 7]. В местах поражения кожи вокруг рта, носа, глаз скапливается налет, затрудняющий открывание рта и глаз. Поражаются слизистые оболочки. Температура тела достигает 39–40 °С.

В общем анализе крови обычно наблюдается умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ [7–9]. К 3-му дню заболевания определяются повышение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови, гипопроотеинемия, водно-электролитные нарушения и др. По данным бактериологического исследования, содержимое не вскрытых пузырей стерильно [7]. В последние годы появилась возможность повысить эффективность лечения и уменьшить число неблагоприятных исходов синдрома Лайелла у больных с поражением поверхности тела 70% и более, что можно продемонстрировать клиническим наблюдением острой формы синдрома Лайелла.

Клиническое наблюдение 1. Ребенок А., 11 лет. Заболевание началось с повышения температуры тела до 38 °С, катаральных явлений в ротоглотке (тонзиллофарингит), конъюнктивита. Получал лечение в виде базисной терапии ОРВИ и местно 0,05% глазную бонафтоновую мазь. Спустя 6 ч после использования мази у больного появились пастозность лица, отечность век, усилились симптомы конъюнктивита.

При осмотре состояние тяжелое, в сознании, возбужден. Температура тела 39 °С, озноб, яркая гиперемия конъюнктивы, эритематозная сыпь на коже лица, туловища, конечностей, которая в течение 2–3 ч трансформировалась в буллы размером 5 см и более с серозным содержимым. Пузыри разрывались, образуя эрозированные, болезненные поверхности с обрывками эпидермиса по периферии. Симптом Никольского положительный. На слизистых оболочках полости рта, глаз имелись эрозии на фоне яркой гиперемии и отечности тканей. Площадь поражения поверхности тела составила 75%. На 2-й день заболевания появились симптомы легочной, сердечной и почечной недостаточности. Температура тела повысилась до 40 °С, появились гнойные выделения из глаз. Конъюнктивит эрозирован с геморрагическими корочками по краю эрозий, затруднения при открывании глаз.

В гемограмме лейкоцитоз $16,7 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (79%) с палочкоядерным сдвигом до 12%, СОЭ 32 мм/ч, гипопроотеинемия до 52 г/л, метаболический ацидоз. По результатам коагулограммы констатирована коагулопатия потребления. В моче отмечены умеренная протеинурия, лейкоцитурия. Концентрация прокальцитонина в 2 раза выше нормы. Рентгенографически выявлена очаговая бронхопневмония.

Бактериологически из мокроты и очагов на коже и слизистых оболочек выделен *Staphylococcus aureus*.

Лечение больного проводилось в реанимационном отделении при соблюдении соответствующего температурного режима (28 °С) и максимально стерильных условий. Медикаментозная терапия включала метилпреднизолон из расчета 8 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг массы тела в сутки внутривенно до стабилизации состояния (7-й день заболевания) с последующим переходом на таблетированную форму преднизолона из расчета 2 мг/кг массы тела в сутки. Дальнейшее снижение дозы осуществлялось с учетом клинической симптоматики. Общая продолжительность курса преднизолона составила 4 нед. Антибактериальная терапия проводилась цефепимом, ванкомицином, коррекция водно-электролитного баланса – 0,9% раствором натрия хлорида, 5% глюкозой, коррекция гипопроотеинемии – плазмой, гемостатическая и антипротеолитическая терапия – контрикалом, антигистаминная – супрастином. Местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, ротовой полости – маслом облепихи, дефектов кожи – 1% водным раствором перманганата калия. Для ускорения регенерации роговицы и конъюнктивы применялась глазная форма декспантенола (корнергель). Проведено 4 процедуры дискретного плазмафереза. Больной выписан из стационара с полным клиническим выздоровлением на 6-й неделе заболевания (рис. 1).

Примером благоприятного течения синдрома Лайелла является следующее наблюдение (рис. 2).

Клиническое наблюдение 2. Ребенок С., 3 лет. Начало заболевания с повышения температуры тела до 37,5 °С, насморка, кашля. Затем температура повысилась до 39 °С, назначен парацетамол. Через 2 ч после приема препарата у ребенка на лице, туловище, конечностях появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь с быстрым образованием пузырей и эрозированных поверхностей сначала на лице, а затем и на туловище.

При осмотре состояние больного тяжелое. Температура тела 39,5 °С. Сознание сохранено. На фоне гиперемии кожи имеются пузыри с серозным содержимым и эрозии размером 3–4 см с обрывками эпидермиса по периферии. Положительный симптом Никольского. На слизистой оболочке полости рта – эрозии. Площадь поражения поверхности тела до 50%. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз $12,9 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг до 7%, СОЭ 15 мм/ч. Гипопроотеинемия 59 г/л. В общем анализе мочи протеинурия до 0,2 г/л, ацетонурия.

Проведенная в реанимационном отделении терапия включала метилпреднизолон из расчета 6 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг массы тела в сутки, супрастин, цефтриаксон, коррекцию водно-электролитных нарушений. Местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором



Рис. 1. Синдром Лайелла у ребенка А.

А – 2-й день заболевания: эрозии на лице, слизистых оболочках ротовой полости, глаз, буллезные элементы сыпи на коже туловища и конечностей; Б – внешний вид на 6-й неделе заболевания

Fig. 1. Syndrome of Layell in the child A.

А – 2nd day of the disease: erosions on a face, a mucous mouth, and eyes, bullous elements of rash on skin of a trunk and extremities; Б – appearance on the 6-th weeks of the disease

натрия хлорида с закапыванием софрадекса, слизистые оболочки рта обрабатывали облепиховым маслом, дефекты кожи – 1% раствором перманганата калия. Через 6 дней от начала заболевания ребенок переведен в отделение аллергологии. В день перевода состояние стабилизировалось, эрозии на коже и слизистых оболочках были в стадии регенерации. Полное выздоровление больного наступило на 23-й день от начала заболевания.

Анализ данных литературы [2, 7, 9] свидетельствует об отсутствии однозначного подхода к терапии синдрома Лайелла у детей в вопросах дозировки глюкокортикоидов и их эффективности, а также относительно местного лечения поражений кожи и слизистых оболочек и др. В настоящее время накоплен опыт успешного лечения пациентов иммуноглобулинами для внутривенного введения [10–14]. Эффективной и безопасной дозой этих препаратов при синдроме Лайелла у детей считается 0,5–1,0 г/кг/сут [15]. Рекомендуется вводить иммуноглобулин в течение 3 дней подряд. Клинический эффект внутривенных иммуноглобулинов при синдроме Лайелла достигается наличием в них естественных анти-Fas-антител, которые способны ингибировать связывание FasL-лиганда с комплементарным ему рецептором Fas (CD95) и блокировать Fas-опосредованный апоптоз кератиноцитов [15]. Положительная динамика болезни достигается в течение первых 2 сут с момента введения иммуноглобулина в виде прекращения высыпаний, отсутствия прогрессирования эксфолиации эпидермиса.

Данные литературы и собственные наблюдения позволяют выделить ряд основных принципов, которые определяют тактику ведения больных с синдромом Лайелла:

- проведение лечения в отделении реанимации, в максимально стерильных условиях, при температуре окружающей среды 28 °С, до улучшения состояния с последующим переводом больного в отделение аллергологии;



Рис. 2. Синдром Лайелла у ребенка С., 1-й день заболевания: отслойка эпидермиса на лице

Fig. 2. Lyell's syndrome in the child S., 1-st day of the disease: detachment of the epidermis on the face

Согласие родителей ребенка А. и С. на публикацию фотографий получено.

- обязательное назначение глюкокортикоидов от 5 до 10 мг/кг массы тела (по преднизолону) в зависимости от формы болезни (внутривенно) с последующим снижением дозы и переходом на таблетированный препарат;
- комбинированная терапия глюкокортикоидами и иммуноглобулином для внутривенного введения;
- назначение гипосенсибилизирующих препаратов (супрастин, тавегил и др.);
- коррекция водно-электролитного баланса (0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы), гипопроteinемии (плазма);
- проведение плазмафереза в начале заболевания;
- парентеральное питание с последующим переходом на обычное с расширением диеты и исключением аллергенных продуктов.
- профилактика бактериальных осложнений (антибиотики цефоринового ряда, ванкомицин), при наличии бактериальных осложнений назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенного возбудителя;

• местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, слизистых оболочек полости рта — хлоргексидином, мирамистином; назначение глазных капель с глюкокортикоидами, софрадекса и др.; в фазе регенерации — полоскания настояками ромашки, зверобоя, обработка облепиховым маслом; обработка кожных поражений стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, 1% раствором перманганата калия, хлоргексидином; использование раневых покрытий с нанокристаллическим серебром (актиокат, атрауман и др.).

Возможными последствиями перенесенного заболевания являются рубцовые изменения кожи, сраще-

ние слизистых оболочек, век, рост ресниц в сторону глазного яблока или второй ряд ресниц, нарушения зрения.

Заключение

Авторы работы ставили перед собой целью обратить внимание врачей на актуальность проблемы синдрома Лайелла у детей как одного из наиболее тяжелых заболеваний токсико-аллергического характера, представляющего реальную угрозу для жизни, а также представить существующие методы лечения данной патологии, позволяющие предотвратить развитие угрожающих жизни ребенка осложнений и улучшающие прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Harr T., French L.E.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39
2. *Межирова Н.М., Баева С.И., Азарокова А.М.* Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. Медицина неотложных состояний 2011; 5: 36–38. [Mezhirova N.M., Baeva S.I., Azarokova A.M. Features course and treatment of toxic epidermal necrolysis. *Meditsina neotlozhnyh sostoyanii* 2011; 5: 36–38. (in Russ)]
3. *Григорьев Д.В.* Многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. Русский медицинский журнал 2013; 22: 1073–1083. [Grigoriev D.V. Exudative erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and syndrome Layella — modern interpretation problems. *Russkiy meditsinskii zhurnal* 2013; 22: 1073–1083. (in Russ)]
4. *Хаитова Р.М., Ильина И.Н.* Аллергология и иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 532. [Haitova R.M., Il'ina I.N. Allergology and immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 532 (in Russ)]
5. *Ильина Н.И., Латышева Т.В.* Лекарственная аллергия, клинические рекомендации. Российский аллергологический журнал 2013; 5: 27–40. [Ilyina N.I., Latysheva T.V. Drug allergy, clinical guidelines. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal* 2013; 5: 27–40. (in Russ)]
6. *Tan S.K., Tay V.K.* Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment outcomes. *Acta Derm Venerol* 2012; 92: 62–66. DOI: 10.2340/00015555-1169
7. *Зрячкин Н.И.* Синдром Лайелла у ребенка 9 месяцев. Педиатрия 2011; 6: 152–153. [Zryachkin N.I. Lyell's syndrome in a child 9 months'. *Pediatriya* 2011; 6: 152–153 (in Russ)]
8. *Альбанова В.И., Брунова О.Ю., Корсунский А.А.* Токсический эпидермальный некролиз у ребенка. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; 5: 25–30. [Albanova V.I., Brunova O.Yu., Korsunskii A.A. Toxic epidermal necrolysis in children. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* 2013; 5: 25–30 (in Russ)]
9. *Варшева И.И., Хашкина Л.А.* Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия. Сибирский медицинский журнал 2014; 6: 130–132. [Varsheva I.I., Hashkina L.A. Toxic epidermal necrolysis: clinical features and treatment. *Sibirskiy meditsinskii zhurnal* (Serbian Medical Journal) 2014; 6: 130–132 (in Russ)]
10. *Bachot N., Revuz J., Roujeau J.-C.* Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33–36.
11. *Prins C., Kerdel F.A., Padilla S., Hunziker T., Chimenti S., Viard I.* et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26–32.
12. *Stella M., Cassano P., Bollero D., Clemente A., Giorio G.* Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatol* 2001; 203(1): 45–49.
13. *Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P., Kerdel F.A.* Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39–43.
14. *Кудин А.П., Очеретний М.Д., Загорский В.С., Былина М.А., Майта М.П., Савитский Д.В., Матуш Л.И.* Опыт применения внутривенного иммуноглобулина при синдроме Лайелла у детей. Мед журн Белорусского мед университета (Минск) 2013; 3(45): 145–147. [Kudin A.P., Ocheretnii M.D., Zagorskii V.S., Bylina M.A., Maita M.P., Savitskii D.V., Matush L.I. Experience with the use of intravenous immunoglobulin in the syndrome of Lyell's children. *Med zhurn Belorusskogo med universiteta* (Minsk) 2013; 3(45): 145–147. (in Belarus)]
15. *Metry D.W., Jung P., Levy M.L.* Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of literature. *Pediatrics* 2003; 112(6): 1430–1436.

Поступила: 12.11.18

Received on: 2018.11.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.