

Бабушкин А.Э., Ибрафилова Г.З., Саитова Г.Р. Российская офтальмология онлайн. <https://eyeexpress.ru/> Случай развития синдрома Лайелла у пациента после вакцинации по поводу коронавирусной инфекции COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-1-68-74>

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Случай развития синдрома Лайелла у пациента после вакцинации по поводу коронавирусной инфекции COVID-19.



Рис. 1. Больной Ю., 27 лет. Отделение реанимации и интенсивной терапии. Синдром Лайелла. Буллезные высыпания с эрозивными изменениями на коже (на туловище, лице и верхних конечностях, которые местами имеют сливной характер)

Fig. 1. Patient Y., 27 years old. Department of intensive care and intensive care. Lyell's syndrome. Bullous eruptions with erosive changes on the skin (on the trunk, face and upper limbs, which in places have a confluent character)

Рис. 1. Больной Ю., 27 лет. Отделение реанимации и интенсивной терапии. Синдром Лайелла. Буллезные высыпания с эрозивными изменениями на коже (на туловище, лице и верхних конечностях, которые местами имеют сливной характер)

Fig. 1. Patient Y., 27 years old. Department of intensive care and intensive care. Lyell's syndrome. Bullous eruptions with erosive changes on the skin (on the trunk, face and upper limbs, which in places have a confluent character)



Рис. 2. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Остаточная пигментация кожи лица, шеи, рук и туловища

Fig. 2. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Residual pigmentation of the skin of the face, neck, arms and trunk

Рис. 2. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Остаточная пигментация кожи лица, шеи, рук и туловища

Fig. 2. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Residual pigmentation of the skin of the face, neck, arms and trunk

Синдром Лайелла (СЛ) представляют собой острое буллезное поражение кожи и слизистых оболочек аллергической природы. По сути, это сверхтяжелая форма буллезной многоформной экссудативной эритемы, которая сопровождается отслойкой эпидермиса на коже поверхности тела, с поражением слизистых оболочек и внутренних органов. Развитие данного синдрома наиболее часто (в 80% случаев) отмечают при приеме лекарственных препаратов (чаще всего антибиотики, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства). Возникновение его также связывают с инфекциями (чаще с вирусными у детей, а у взрослых больных, например, с системной красной волчанкой) или злокачественными образованиями, 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 1000 раз!), но в ряде случаев причину заболевания, к сожалению, не удастся выяснить [1, 2].

Временной интервал от момента приема препарата до развития клинической картины может составлять от нескольких часов 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/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 °С), 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. Так, что на высоте развития клинической картины СЛ напоминает ожог 2-й степени.

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 [3, 4].

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 пемфигоиде (с рубцовыми процессами в переднем отрезке глаза, развитием синдрома тяжелого синдрома «сухого глаза», симблефарона, неоваскуляризации и 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, 3].

Выделяют синдром Стивенса–Джонсона (1922 г.), площадь поражения при котором менее 10%, и СЛ (токсический эпидермальный некролиз, 1956 г.), 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 [4–5].

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 [1].

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 (ГКС), дезинтоксикационного и регидратационного инфузионного лечения, заместительной терапии компонентами крови. В качестве альтернативы ГКС возможно также применение циклоспорина А, человеческого иммуноглобулина и проведение процедур гемосорбции или плазмафереза [1–5].

Необходима консультация офтальмолога. Местная терапия, заключается в использовании антисептиков, частых инстилляциях репаративных и слезозамещающих средств. На кожу век применяют мази (эритромициновую, Вита-Пос и т.п.). 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 СЛ [5–11].

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 СЛ – 30–75%.

Клинический случай

Нами наблюдался пациент Ю., 26 лет, житель одного из городов Республики Башкортостан, который работает в должности младшего инспектора УФСИН. Из анамнеза известно, что заболел остро 27.08.2021, началось все с небольшой светобоязни, незначительного слезотечения и появления дискомфорта (чувства инородного тела) в обоих глазах, что пациент связал со значительной на тот

момент зрительной нагрузкой на работе. На утро следующего дня пациент заметил покраснение обоих глаз, отметив при этом более выраженную светобоязнь и слезотечение. Будучи на работе, пациент утром обратился в медпункт, где ему врачом был выставлен диагноз – аллергический конъюнктивит обоих глаз, сделана внутримышечная инъекция супрастина (2,0 мл) и назначена противоаллергическая терапия в виде этого же препарата в таблетированной форме. После обеда того же дня у пациента появился озноб и поднялась температура тела до 38,3 °С, в связи с чем он самостоятельно принял жаропонижающий препарат (1 таблетка парацетамола), который он и раньше принимал при повышении температуры на фоне ОРЗ. Последующие 2 дня больной принимал внутрь супрастин и парацетамол (в связи с тем, что периодически появлялся озноб, и температура повышалась до 38 °С). Несмотря на указанное лечение, на 3-й день температура вновь повысилась до 39,4 °С, появились красного цвета «крупная» сыпь на верхней половине туловища (до паховой области), зуд кожи, умеренно болезненное глотание пищи, резко усилились раздражение, светобоязнь и слезотечение обоих глаз. Пациент вынужден был вызвать бригаду скорой помощи, которая доставила его в кожно-венерологическое отделение городской больницы, где ему в течение 1,5 дня проводилась антиаллергическая и дезинтоксикационная терапия. Там же, со слов пациента, на месте сыпи у него начали появляться «пузырьки».

В связи с еще большим ухудшением общего состояния больного (выраженная слабость, боли в горле, мышцах, постоянная головная боль, явления буллезного дерматита на фоне стабильно высокой температуры тела – 38–39,5 °С и сильного озноба и т.п.) пациент был переведен в инфекционную больницу г. Уфы, где находился и лечился 5 дней, и после исключения инфекционной природы заболевания с диагнозом «синдром Стивенса–Джонсона» был переведен в аллергологическое отделение городской больницы № 21. Следует отметить, что единственная деталь в анамнезе, которая привлекла внимание – это проведение 2-го этапа вакцинации 16.08.2021 («Спутник V») за 10 дней до начала заболевания (первую прививку пациент, как он сам отмечал, перенес довольно хорошо – лишь с небольшой двухдневной субфебрильной температурой). При этом какую-либо лекарственную или иную аллергию у себя в анамнезе пациент категорически отрицал. В больнице никогда не лечился, только несколько раз в своей жизни легко болел ОРЗ или ангиной. За 2–3 месяца до своего заболевания никаких лекарственных препаратов не принимал, каких-либо прививок не делал.

Из-за резкого ухудшения состояния пациента – появление судорог, спутанность сознания, повышение температуры тела до 40 °С, буллезных высыпаний с эрозивными изменениями на коже (рис. 1), он был экстренно переведен в реанимационное отделение. Системное лечение включало внутривенные капельные инфузии дексаметазона 8 мг и преднизолона 90–60 мг на физрастворе, а также альбумина, реамбирина, омапразола, аминокaproновой кислоты, мексидола, 5% глюкозы, моксифлоксацина, внутривенное струйное введение глюконата кальция, внутримышечные инъекции супрастина, в таблетках пациент принимал лоратадин, панкреатин и преднизолон по 0,005 г по убывающей схеме до полной отмены. Кроме того, кожа век обрабатывалась тетрациклиновой мазью, слизистые (полости рта, носоглотки и полового члена) – раствором хлоргексидина, а губы – преднизолоновой мазью и препаратом коместада.

Состояние больного при выписке из стационара было удовлетворительным, кожные высыпания и зуд купированы. Дома пациенту рекомендован прием препаратов, нормализующих работу желудочно-кишечного тракта. В целом больной с диагнозом «Многоформная экссудативная эритема, СЛ, возможно, лекарственной этиологии на вакцину Гам-КОВИД-Вак («Спутник V»), тяжелое течение» находился на лечении в больнице 42 дня (03.09–15.10.2021). Следует

также отметить, что, находясь 4 недели в реанимационном отделении, пациент перенес вирусную пневмонию с 5% двусторонним поражением легких (по данным компьютерной томографии легких), однако данные двукратных обследований на коронавирус COVID-19 методом ПЦР дали отрицательный результат. Стоматологом установлен диагноз «синдром Стивенса–Джонсона (Лайелла?) тяжелой степени». Острой лор-патологии не было выявлено. Заключение офтальмолога (при поступлении в больницу № 21): инфекционно-аллергический блефароконъюнктивит. Получал местное лечение в виде антисептика (витабакт), антибиотика (левофлоксацина), противовирусного препарата (офтальмоферон), противовоспалительных (дикло-Ф) и слезозамещающих капель (хиломакс-комод) капель, а также репаративных средств (корнерегель).

Впервые обратился в поликлинику Уфимского НИИ глазных болезней 22 октября 2021 г. с жалобами на слепоту и боли в правом глазу, а также снижение зрения и дискомфорт – в левом. Острота зрения при первом обращении: OD – 0,5 с коррекцией –0,75Д = 1,0; OS – счет пальцев у лица, светоощущение с правильной проекцией света. Внутриглазное давление (пальпаторно): правый – норма, левый Т++.

После осмотра пациента ему был выставлен диагноз: кератоконъюнктивит, трихиаз верхнего века, симблефарон, синдром «сухого глаза» обоих глаз. Офтальмогипертензия левого глаза. Сопутствующее заболевание – СЛ. Было рекомендовано наблюдение аллерголога, инфекциониста, невролога. Лечение в течение месяца в оба глаза: окомистин – 3 раза в день, хилопарин-комод – 4 раза в день, мазь Вита-Пос – 2 раза в день 1 месяц, корнерегель – 2 раза в день. Дополнительно в левый глаз: тимолол 0,5% – 2 раза в день, мидримакс – 3 раза в день и мазь флоксал 0,3% – 2 раза в день (утром и вечером). После согласования с аллергологом целесообразно провести также следующее системное лечение по месту жительства: в/м актовегин 2,0 № 10, в/м мексидол 2,0 № 10. Контроль через неделю.

Повторный осмотр пациента в поликлинике института с участием кандидата и доктора медицинских наук состоялся 28 октября 2021 г. Больной отмечал отрицательную динамику на фоне проводимого лечения с прежними жалобами (выраженная светобоязнь, боли и т.п.) со стороны левого глаза и на еще большее ухудшение зрения – правого. Острота зрения: OD – 0,3, не корригирует, OS – счет пальцев у лица. Внутриглазное давление (пальпаторно): оба глаза – норма (левый на фоне тимолола 0,5% 2 раза в день).

Объективно: остаточная пигментация кожи лица, шеи, туловища и рук с деформацией ногтевых пластинок (рис. 2, 3), сухость слизистой носоглотки с развитием «складчатого» или «географического» языка (рис. 4).



Рис. 3. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Деформация ногтевых пластинок (А) и остаточная пигментация кожи ладоней (Б)

Fig. 3. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Deformation of the nail plates (A) and residual pigmentation of the skin of the palms (B)

Рис. 3. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Деформация ногтевых пластинок (А) и остаточная пигментация кожи ладоней (Б)

Fig. 3. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Deformation of the nail plates (A) and residual pigmentation of the skin of the palms (B)



Рис. 4. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. «Географический» язык – поверхность его покрыта серо-белым налетом, имеются участки западения и возвышения, утолщен, с отпечатками зубов по краям

Fig. 4. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. «Geographic» tongue – its surface is covered with a gray-white bloom, there are areas of depression and elevation, thickened, with imprints of teeth along the edges

Рис. 4. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. «Географический» язык – поверхность его покрыта серо-белым налетом, имеются участки западения и возвышения, утолщен, с отпечатками зубов по краям

Fig. 4. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. «Geographic» tongue – its surface is covered with a gray-white bloom, there are areas of depression and elevation, thickened, with imprints of teeth along the edges

OU – выраженный роговичный синдром (блефароспазм, слезотечение и т.д.), умеренная болезненность при транспальпебральной пальпации. OU – веки несколько отечные, края неравномерно, рубцово изменены. Несколько

неправильно растущих ресниц верхнего века. Смешанная инъекция глаз, больше в OS.

OD – небольшое слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости, имеется частичное сращение конъюнктивы верхнего века и глазного яблока у наружного угла правого глаза (рис. 5), роговица чуть тускловата, имеется нарушение стабильности прероговичной слезной пленки (по Норну – 6,9 мм), небольшой краевой инфильтрат на 6 часах и неоваскуляризация в виде треугольника в нижнем секторе (рис. 6). В стекловидном теле нежная воспалительная взвесь. Рефлекс с глазного дна розовый, за легким флером виден бледно-розового цвета диск зрительного нерва с четкими границами, но детали глазного дна невозможно офтальмоскопировать из-за выраженной светобоязни.

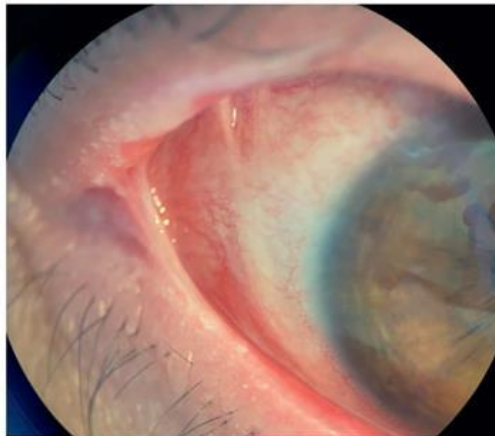


Рис. 5. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Частичный симблефарон верхнего века правого глаза

Fig. 5. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Partial symblepharon of the upper eyelid of the right eye

Рис. 5. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Частичный симблефарон верхнего века правого глаза

Fig. 5. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Partial symblepharon of the upper eyelid of the right eye



Рис. 6. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Трихиаз верхнего века и краевая васкуляризация роговицы в нижнем секторе правого глаза

Fig. 6. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Trichiasis of the upper eyelid and marginal vascularization of the cornea in the lower sector of the right eye

Рис. 6. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Трихиаз верхнего века и краевая

васкуляризация роговицы в нижнем секторе правого глаза

Fig. 6. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Trichiasis of the upper eyelid and marginal vascularization of the cornea in the lower sector of the right eye

OS – отделяемое в конъюнктивальной полости обильное слизисто-гнойное, роговица отечная, инфильтрат сероватого цвета с изъязвлением, вытянутый в вертикальном направлении, длиной более 10 мм в области внутреннего сектора (рис. 7). В стекловидном теле довольно интенсивная воспалительная взвесь. Рефлекс глазного дна розовый, но значительно ослаблен, детали не офтальмоскопируются. Следует отметить, что все вышепредставленные фото глаз пациента были сделаны на 3-и сутки после его госпитализации в стационар и начала системной и местной стероидной терапии.

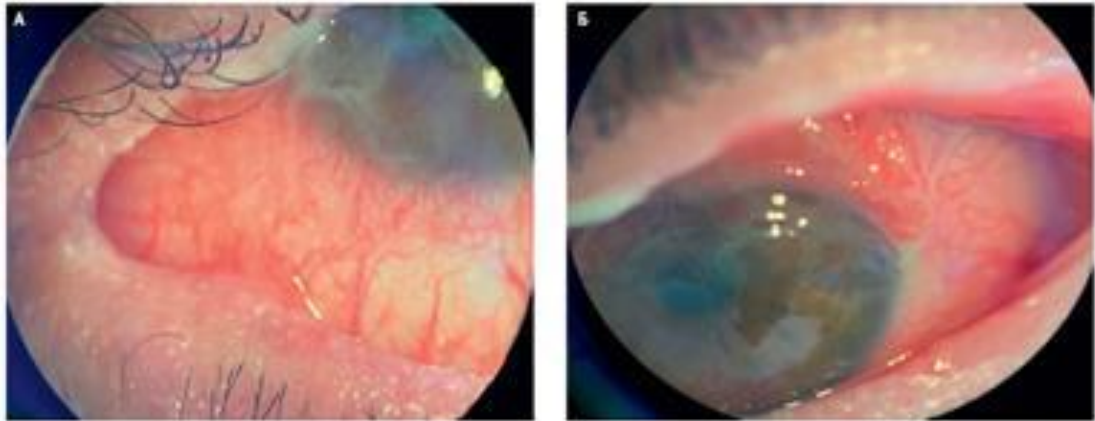


Рис. 7. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Кератит с изъязвлением и неоваскуляризация роговицы (А), а также частичные трихиаз верхнего века и симблефарон верхнего и нижнего века (Б) левого глаза

Fig. 7. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Keratitis with ulceration and neovascularization of the cornea (A), as well as partial trichiasis of the upper eyelid and symblepharon of the upper and lower eyelids (B) of the left eye

Рис. 7. Больной Ю., 27 лет. Исход синдрома Лайелла. Кератит с изъязвлением и неоваскуляризация роговицы (А), а также частичные трихиаз верхнего века и симблефарон верхнего и нижнего века (Б) левого глаза

Fig. 7. Patient Y., 27 years old. Outcome of Lyell's syndrome. Keratitis with ulceration and neovascularization of the cornea (A), as well as partial trichiasis of the upper eyelid and symblepharon of the upper and lower eyelids (B) of the left eye

Диагноз: OU – кератоконъюнктивит, иридоциклит, трихиаз верхнего века, синдром сухого глаза (OD – средней тяжести, OS – тяжелой) с симблефароном век левого и правого глаза после перенесенного СЛ. Офтальмогипертензия левого глаза. Учитывая рефрактерное течение и аутоиммунный характер заболевания, сочли целесообразным госпитализацию пациента с проведением системной и местной кортикостероидной, противовоспалительной и антиаллергической терапии, а также топического репаративного, слезозамещающего и антибактериального лечения. После купирования в значительной степени аутоиммунного воспалительного процесса было рекомендовано устранение симблефарона. После проведения вышеуказанного консервативного лечения острота зрения правого глаза повысилась до 0,6, левого – до 0,1 (не корректирует). Пациент был выписан с улучшением на амбулаторное долечивание с продолжением системного использования кортикостероидов (метипред по схеме) и инстилляцией противовоспалительных капель (дексаметазоновых капель и нестероидных противовоспалительных препаратов), слезозамещающих препаратов и улучшающих регенерацию роговицы (хилозар-комод, вита-Пос), антисептиков (окомистин или пиклоксидин).

Заключение

Приведенный пример свидетельствует о трудности диагностики синдрома

Лайелла на ранней стадии развития заболевания, развитие которого, вероятнее всего, было связано с повторным этапом введения вакцины (Гам-КОВИД-Вак) против коронавируса. Данный случай требует внимания врачей в отношении возможных тяжелых осложнений аллергического характера в период активной иммунизации населения и демонстрирует выраженность и затяжной характер поражения органа зрения, требующего длительного мониторинга и реабилитирующего лечения.

Информация об авторах

Александр Эдуардович Бабушкин – д.м.н., virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>.

Гульнара Зуфаровна Исрафилова – врач-методист, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Гульназ Раисовна Саитова – врач-офтальмолог, lady_sai78-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7141-4858>