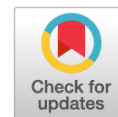


КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Д.М. Попова^{1,2}, С.Л. Вознесенский¹, З.А. Соболева²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) у пациента с ВИЧ-инфекцией

Синдром Лайелла, или токсический эпидермальный некролиз, представляет собой кожное заболевание, характеризующее обширным отслоением эпидермиса. Прогноз при этом заболевании неблагоприятный из-за поражения висцеральных органов, электролитных нарушений и риска инфекции. В статье представлен случай синдрома Лайелла у ВИЧ-инфицированной пациентки, которой впервые была назначена антиретровирусная терапия в сочетании с валганцикловиром. Диагноз был поставлен на основании характерных клинических проявлений и исключения другой схожей патологии. На фоне проводимой терапии сыпь регрессировала, участки поврежденной кожи эпителизировались, температура тела нормализовалась. Был проведен дифференциальный диагноз с корью, синдромом Стивенса–Джонсона, стафилококковой инфекцией. На фоне проводимой терапии состояние пациентки имело положительную динамику.

Ключевые слова: синдром Лайелла; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия.

Для цитирования: Попова Д.М., Вознесенский С.Л., Соболева З.А. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) у пациента с ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(4):174–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID54469>

© Д.М. Попова^{1,2}, С.Л. Вознесенский¹, З.А. Соболева²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow city clinical Infectious hospital 2 of the Department of health of Moscow city, Moscow, Russian Federation

Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in a patient with HIV infection

Lyell's syndrome, or toxic epidermal necrolysis, is a skin disorder characterized by extensive exfoliation of the epidermis. The prognosis for this disease is poor due to damage to the visceral organs, electrolyte disturbances and the risk of infection. The article describes a clinical case of Lyell's syndrome in an HIV-infected patient who was first prescribed ART in combination with valganciclovir. The diagnosis was made on the basis of characteristic clinical manifestations and the exclusion of another similar pathology. On the background of the therapy, the rash regressed, the areas of damaged skin became epithelialized, and the body temperature returned to normal. A differential diagnosis was made with measles, Stevens-Johnson syndrome, staphylococcal infection. Against the background of the therapy, the patient's condition was positive.

Keywords: Lyell's syndrome; HIV infection; antiretroviral therapy.

For citation: Popova DM, Voznesenskiy SL, Soboleva ZA. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in a patient with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(4):174–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID54469>

Обоснование

Токсический эпидермальный некролиз представляет собой системную аллергическую реакцию замедленного типа, как правило, индуцированную лекарственными веществами и характеризующуюся массивным некрозом и отслоением эпидермиса с образованием пузырей и эрозий [1–3]. Кофакторами развития токсического эпидермального некролиза могут стать приём антибиотиков, сульфаниламидных препаратов (ко-

тримоксазол), барбитуратов, производных пирозолона и некоторых других лекарственных средств [3–7]. Инфицирование вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), герпеса, Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом является одним из основных факторов развития синдрома Лайелла [1, 3, 6]. Риск возникновения заболевания возрастает у лиц после 40 лет, несколько чаще синдром Лайелла встречается у женщин [3, 6, 8]. Генетическая предрасположенность также играет определённую роль в возникновении заболева-

ния: HLA-B1502 и HLA-B5801 у лиц монголоидной расы ассоциированы с токсическим эпидермальным некролизом, вызванным карбамазепином или фенитоином, тогда как у европейцев HLA-B5801 ассоциирован с токсическим эпидермальным некролизом, вызванным аллопуринолом [2, 5, 9].

Синдром Лайелла начинается с внезапного повышения температуры тела до 39–40°C. За несколько часов на коже туловища, конечностей, лица, слизистой оболочке ротовой полости появляются слегка отёчные и болезненные эритематозные пятна различного размера. Они могут частично сливаться. В процессе развития заболевания образуются многочисленные большие дряблые пузыри с серозным и серозно-геморрагическим содержимым, сливающиеся между собой с образованием больших эрозий. Выраженная экссудация приводит к обезвоживанию и дальнейшему ухудшению состояния больного. У пациентов с токсическим эпидермальным некролизом выявляется положительный симптом Никольского. Летальность достигает 30–50% [2, 3, 8]. В зависимости от площади отслойки эпидермиса выделяют синдром Стивенса–Джонсона (поражается менее 10% поверхности тела), переходную форму между токсическим эпидермальным некролизом и синдромом Стивенса–Джонсона (когда поражается от 10 до 30% площади поверхности тела) и синдром Лайелла (поражается более 30% площади поверхности тела) [5]. По данным научной литературы, чаще всего аллергические реакции с поражением кожи возникают при приёме ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а также абакавира и некоторых ингибиторов протеаз [4].

Препараты из группы ингибиторов протеазы, такие как дарунавир и трипранавир, в своём составе содержат сульфаниламидную группу, исходя из чего пациентам с отягощённым аллергоанамнезом на сульфаниламиды не следует их назначать. При приёме дарунавира сыпь возникает у 10% пациентов, которая обычно проходит после отмены препарата и назначения антигистаминных средств [4]. У пациентов, принимающих невирапин, сыпь возникает в 15–30%, преимущественно лёгкой степени тяжести, но в 5% случаев это становится причиной отмены терапии. Однако при приёме этравина были зарегистрирова-

ны единичные случаи токсического эпидермального некролиза¹ [4].

Описание случая

О пациенте

Пациентка М., 1980 года рождения, на момент возникновения заболевания — 40 лет. Считает себя больной с 21.09.2020, когда после первого дня приёма антиретровирусных препаратов (дарунавир в дозе 800 мг, ритонавир по 100 мг, ламивудин по 250 мг 2 раза/сут, тенофовир по 300 мг) в ночь отметила озноб, повышение температуры тела до 38–40°C, боль в левой верхней конечности, высыпания на коже, зуд. Данное заболевание связывает с назначением антиретровирусной терапии (АРТ). 24.09.2020 госпитализирована в инфекционную клиническую больницу № 2 (ИКБ № 2, Москва).

Из анамнеза болезни. Пациентка М. проживает в Москве, в отдельной квартире, работает продавцом в строительном оптовом магазине. За пределы Москвы и Московской области в течение года не выезжала. В августе 2020 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом *Herpes zoster*. Получала противовирусную терапию (ацикловир в дозе 800 мг 5 раз/сут в течение 7 дней), антибактериальную терапию (цефазолин в дозе 2 г/сут), выписана с выздоровлением. Употребление наркотических препаратов отрицает. Беременность одна, роды одни. Менструация с 10.09.2020 по 22.09.2020.

Хронические заболевания: ВИЧ-инфекция с 2013 г. (состоит на учёте в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом, АРТ назначена с 21.09.2020); хронический гепатит С с 2013 г. В анамнезе хронический тонзиллит, хронический гайморит. Вместе с АРТ пациентке была назначена противовирусная терапия валганцикловиром, в связи с диагностированным цитомегаловирусным ретинитом. Аллергоанамнез: до этого случая аллергические реакции отрицала.

Status praesens

Объективно при поступлении. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски. Обильная пятнисто-

¹ Аллергические реакции и нарушения со стороны кожи [интернет]. Режим доступа: <http://atripla.ru/pobochnye-yeffekty/allergicheskie-reakcii-i-narusheniya-so.html>. Дата обращения: 15.09.2020.

папулёзная сыпь на теле, склонная к слиянию, зудящая. В области левого предплечья постгерпетическая гиперпигментация кожи. Выраженная инъекция сосудов склер. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, афты на слизистой оболочке щёк. В лёгких аускультативно дыхание жёсткое, единичные сухие хрипы. Частота дыхания 20/мин. Уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) 98% на атмосферном воздухе. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Пульс соответствует частоте сердечных сокращений — 88/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Печень +0,5 см ниже края рёберной дуги, край гладкий, мягкоэластичный. Селезёнка не пальпируется. Стул кашицеобразный, 2 раза. Мочеиспускание не нарушено. Диурез не снижен.

Инструментальная и лабораторная диагностика

При поступлении пациентке проведена компьютерная томография органов грудной клетки: разрозненные единичные субсегментарные участки уплотнения по типу матового стекла в обоих лёгких неясного генеза; малый выпот в правой плевральной полости; лимфаденопатия. Вероят-

ность COVID-19-пневмонии низкая. 25.09.2020: мазок с последующей полимеразной цепной реакцией на COVID-19 отрицательный.

При поступлении в клиническом анализе крови отмечались выраженная эозинофилия (15,9%), повышение абсолютного числа эозинофилов до $0,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения лёгкой степени ($122 \times 10^9/\text{л}$) (табл. 1, 2). В биохимическом анализе крови — повышение лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, креатинфосфокиназы МВ-фракции, гипоальбуминемия, незначительное повышение сывороточных трансаминаз, повышение гамма-глутамилтрансферазы, незначительное повышение креатинина, гипохолестеринемия, повышение С-реактивного белка (до 16 мг/л); показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы (табл. 3). Повышение уровня стандартных и актуальных бикарбонатов в кислотно-щелочном состоянии при поступлении свидетельствовало о метаболическом алкалозе (табл. 4). В коагулограмме при поступлении патологических изменений не выявлено (табл. 5). В общем анализе мочи протеинурия (0,93 г/л), уробилиногенурия (34 мкмоль/л) (табл. 6).

28.09.2020 отмечена отрицательная динамика состояния: сыпь с прогрессированием — стала

Таблица 1. Клинический анализ крови

Table 1. General blood analysis

Показатель (норма)	Дата	25.09.2020	29.09.2020	16.10.2020
Эритроциты ($3,80-5,30 \times 10^{12}/\text{л}$)		4,05	3,43	3,42
Гемоглобин (117–161 г/л)		134	115	114
Гематокрит (35–47%)		41	33,8	33
Лейкоциты ($4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$)		6,0	6,4	3,4
Палочкоядерные нейтрофилы (1–5%)		-	19	-
Сегментоядерные нейтрофилы (47–67%)		-	65	-
Тромбоциты ($150-400 \times 10^9/\text{л}$)		122	218	112

Таблица 2. Лейкоцитарная формула

Table 2. WBC differentiation

Показатель (норма)	Дата	25.09.2020	29.09.2020	16.10.2020
Нейтрофилы (47,0–72,0%)		38,8	68,7	72,2
Лимфоциты (19,0–45,0%)		37,9	14	19,7
Моноциты (3,0–11,0%)		7,3	2	7,4
Эозинофилы (1,0–5,0%)		15,9	0	0,5
Базофилы (0,0–1,0%)		0,1	0,4	0,2
Лимфоциты, абс. число ($1,2-3,8 \times 10^9/\text{л}$)		2,4	1,6	0,66
Эозинофилы абс. число ($0,0-0,6 \times 10^9/\text{л}$)		0,9	0	0,02

Таблица 3. Биохимический анализ крови

Table 3. Biochemical blood test

Показатель (норма) \ Дата	25.09.2020	29.09.2020	16.10.2020
Общий белок (64–83 г/л)	76,4	66,9	58,9
Альбумин (29–45 г/л)	33,5	31	25,9
Лактатдегидрогеназа (0–248 Ед/л)	662,8	211,7	-
Креатинкиназа (29–168 Ед/л)	217	-	-
Креатинфосфокиназа-МВ (1,0–24,0 Ед/л)	67,5	-	-
Альфа-амилаза (25–125 Ед/л)	41,5	166,1	39
Аланинаминотрансфераза (7–35 Ед/л)	43	34,2	28
Аспартатаминотрансфераза (13–35 Ед/л)	78	32,2	29
Гамма-глутамилтрансфераза (0–38 Ед/л)	67	-	-
Билирубин общий (3,4–20,5 мкмоль/л)	4,8	8,8	-
Глюкоза (3,89–5,83 ммоль/л)	4,1	-	9,2
С-реактивный белок (0–5 мг/л)	16	-	-
Мочевина (2,1–7,1 ммоль/л)	7,0	5,6	4,7
Креатинин (53–97 мкмоль/л)	109	52,9	65

Таблица 4. Кислотно-щелочное состояние

Table 4. Acid-base balance

Показатель (норма) \ Дата	28.09.2020	30.09.2020	03.10.2020
pH (7,35–7,45)	7,42	7,298	7,3
pCO ₂ (32–45)	40	58,5	59,5
pO ₂ (75–100)	50	53	48,4
Na ⁺ (136–145 ммоль/л)	135	142	141
K ⁺ (3,4–4,5 ммоль/л)	3,9	3,37	3,15
Ca ⁺⁺ (1,15–1,32 ммоль/л)	1,17	1,36	1,46
HCO ₃ ⁻ std (21–28)	25,9	24,3	24,8
BE (ecf) (±2,9)	1,4	1,5	2,5
BE (B) (±2,5)	1,3	0,2	1,0

Таблица 5. Коагулограмма

Table 5. Coagulation profile

Показатель (норма) \ Дата	25.09.2020	30.09.2020	16.10.2020
Протромбиновое время (9,4–12,5 с)	11,4	12,6	17,9
Протромбиновый индекс (70–140%)	104,2	86,2	46,4
Международное нормализованное отношение (0,8–1,2)	1,080	1,201	1,743
Фибриноген по Клаусу (2,2–3,97 г/л)	3,44	3,63	2,77
Активированное частичное тромбопластиновое время (25,4–36,9 с)	29,6	26,6	29,1
Тромбиновое время (11–17,8 с)	15,2	16,1	-

Таблица 6. Клинический анализ мочи

Table 6. Clinical urine analysis

Показатель (норма)	Дата	25.09.2020	16.10.2020
pH (4,5–8,0)		5,5	7,0
Удельный вес (1,010–1,025)		1,020	1,011
Белок (<0,1 г/л)		0,93	0
Уробилиноген (<34 мкмоль/л, мкмоль/л)		34,0	70,0
Лейкоциты (0,00–7,02 в п/зр)		0	0
Кристаллы (0,000–0,055 в п/зр)		0,036	0
Бактерии (0,0–69,4 в п/зр)		1,8	468,2
Эритроциты (0,000–5,530 в п/зр)		0,882	1,296
Глюкоза (<1,8 ммоль/л)		0	0

обильной, сливной, с буллами с прозрачным содержимым; появился геморрагический синдром на коже и слизистых оболочках, отмечена лихорадка до 40°C. Состояние пациентки расценено как тяжёлое. Тяжесть состояния обусловлена водно-электролитными нарушениями, распространённой кожной гиперестезией и геморрагическим синдромом на фоне течения основного заболевания (ВИЧ-инфекция).

29.09.2020 для дальнейшего обследования и лечения пациентка М. переведена в отделение интенсивной терапии ИКБ № 2.

Объективно при поступлении в отделение интенсивной терапии. Состояние тяжёлое. Сознание ясное; ориентирована верно, всесторонне; адекватна. Жалобы на слабость, боль во всём теле, высыпания по всей площади кожного покрова, сухость во рту, слезотечение, боль в глазах. Цвет кожных покровов гиперемирован. Влажность кожи повышена. Тургор сохранён. Отеки отсутствуют. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, отёчна. На слизистой оболочке щёк, мягкого нёба множественные афты. Сливная гиперемия на коже лица, туловища и конечностей. Множество булл, часть из которых вскрывшиеся, изменения более выражены на нижних конечностях (рис. 1, 2). В лёгких аускультативно дыхание жёсткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 20/мин. SpO₂ 96%. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Пульс соответствует частоте сердечных сокращений — 96/мин. Язык влажный, обложен белым налётом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика выслушивается, актив-

ная. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание по катетеру, диурез не снижен, моча жёлтого цвета.

Лабораторно в отделении интенсивной терапии: в общем анализе крови палочкоядерный сдвиг (19%), лимфоцитопения (см. табл. 1, 2). В биохимическом анализе крови гипоальбуминемия, повышение альфа-амилазы, С-реактивного белка (см. табл. 3). В кислотно-щелочном состоянии декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперкапния, гипокалиемия, гиперкальциемия (см. табл. 4). В коагулограмме удлинение протромбинового времени, незначительное повышение международного нормализованного отношения (МНО) (см. табл. 5). Антитела к кори отрицательные. Иммунный статус (от 25.09.2020): CD4+ Т-лимфоциты 306 кл/мкл (13%), CD8+ Т-лимфоциты 1486 кл/мкл (65%), CD4/CD8 0,20. Полимеразная цепная реакция на ДНК цитомегаловируса не обнаружена, РНК ВИЧ 28 889 коп/мл. Посев крови на стерильность трехкратно — отрицательный. Посев мочи на микрофлору — роста нет.

Дифференциальный диагноз

Критерии синдрома Лайелла: тяжёлое общее состояние больного (высокая температура, спутанность сознания), распространённая кожная гиперестезия, положительный симптом Никольского, симптом «смоченного белья». В процессе постановки данного диагноза необходимо проводить дифференциальный диагноз с корью, синдромом Стивенса–Джонсона, синдромом стафилококковой «обожжённой» кожи, многоморфной экссудативной эритемой. При кори в начале заболевания появляется лихорадка,



Рис. 1. Буллёзные изменения кожи с формирующейся эрозией.

Fig. 1. Bullous changes in the skin with forging erosion.



Рис. 2. Буллёзные изменения кожи с формирующейся эрозией нижних конечностей.

Fig. 2. Bullous skin changes with emerging erosion of the lower extremities.

на 2-й день болезни на слизистой оболочке щёк отмечается энантема (симптом Филатова—Коплика), а на 4–5-й день появляется пятнисто-папулёзная сыпь на лице, которая затем распространяется по всему телу сверху вниз. При поступлении пациентке был выполнен анализ крови на корь методом иммуноферментного анализа: иммуноглобулины класса М — отрицательные, класса G — в защитном титре. Характер сыпи при кори пятнисто-папулёзный. При синдроме Стивенса—Джонсона отслойка эпидермиса составляет менее 10%. В данном клиническом случае поражение кожи было распространено по всей поверхности тела. Синдром стафилококковой «обожжённой» кожи в основном встречается у новорождённых и детей, эритродермия преобладает над отторжением кожи, слизистые оболочки не поражаются, симптом Никольского положительный даже на нормальной коже, при токсическом эпидермальном некролизе — только в очагах. У данной пациентки симптом Никольского был положительным в очагах поражённой кожи.

Многормфная экссудативная эритема — острое самоизлечивающееся заболевание кожи — характеризуется внезапным появлением симметричных фиксированных красных узелков, часть

которых превращается в типичные мишеневидные элементы. При токсическом эпидермальном некролизе за несколько часов на коже туловища, конечностей появляются отёчные, болезненные эритематозные пятна различных размеров, которые могут сливаться; затем происходит отслойка эпидермиса с формированием пузырей с серозно-геморрагическим содержимым.

Лечение

В инфекционном отделении проводилась следующая терапия: Супрастин в дозе 2,0 мг 2 раза/сут внутримышечно, преднизолон по 90 мг внутривенно, дезинтоксикационная и гипосенсибилизирующая инфузионная терапия (0,9% NaCl 500,0 + тиосульфат натрия 10,0) в течение трёх дней.

28.09.2020 проведена консультация клинического фармаколога: учитывая тяжёлое состояние больной, рекомендованы проведение плазмафереза № 3, продолжение гормонотерапии (преднизолон по 270 мг/сут и дексаметазон по 8 мг/сут), гипосенсибилизирующая терапия (Супрастин, тиосульфат натрия), контроль клинико-биохимических показателей, коагулограммы, бактериальный посев крови, содержимого булл, мочи; вопрос о назначении антибактериальной терапии

решить по результатам динамики С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов (препаратом выбора может быть ванкомицин или линезолид). 28.09.2020 проведён сеанс плазмафереза (1500 мл).

29.09.2020 пациентка повторно проконсультирована клиническим фармакологом: учитывая состояние больной и динамику лабораторных показателей, рекомендованы антибактериальная терапия: ванкомицин в дозе 2 г/сут, метронидазол по 1500 мг/сут, преднизолон по 240 мг/сут, дексаметазон по 12 мг/сут; дезинтоксикационная инфузионная терапия, гастропротективная терапия омепразолом в дозе 40 мг/сут, пробиотики (Аципол по 2 капс. 3 раза/сут). Учитывая геморрагический синдром, с заместительной целью проводились трансфузии свежезамороженной плазмы в течение 14 дней. Антибактериальная терапия ванкомицином, метронидазолом продолжалась в течение 20 дней, терапия глюкокортикоидами в течение 7 дней. Местно применялись антибактериальные и глюкокортикоидные препараты в течение 20 дней.

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечалась положительная динамика: сыпь регрессировала, участки повреждённой кожи эпителизовались (рис. 3, 4), нормализовалась температура тела.

Лабораторно в динамике: в общем анализе крови отмечались анемия лёгкой степени, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения лёгкой степени (см. табл. 1, 2). В биохимическом ана-

лизе крови выросли гипопротеинемия, гипоальбуминемия; отмечался сниженный уровень сывороточного железа; оставались нормальными показатели глюкозы и мочевины (см. табл. 3). В коагулограмме отмечалось снижение протромбинового индекса, удлинение протромбинового времени, МНО (см. табл. 5). В кислотно-щелочном состоянии нормализация рН, показателей бикарбонатов (см. табл. 4).

Динамика и исходы

На фоне лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, участки повреждённой кожи эпителизовались, улучшился аппетит. С положительной динамикой для дальнейшего обследования и лечения пациентка переведена в профильное инфекционное отделение.

Обсуждение

Обычно первые симптомы синдрома Лайелла проявляются в период от 4 до 30 дней от начала приёма лекарственного препарата. Процесс начинается с появления сильно зудящей сыпи по типу крапивницы, которая не купируется антигистаминными препаратами. Затем на коже появляются зудящие волдыри. Состояние сопровождается высокой продолжительной лихорадкой и выраженным синдромом эндогенной интоксикации. Усиливается головная боль, возможна потеря сознания [2, 5]. Развиваются жизнеугрожающие осложнения: токсическая энцефалопатия, острая



Рис. 3. Эпителизация эрозивной поверхности.

Fig. 3. Epithelialization of the erosive surface.



Рис. 4. Эпителизация эрозивной поверхности нижних конечностей.

Fig. 4. Epithelialization of the erosive surface of the lower extremities.

печёночная недостаточность, острая почечная недостаточность, токсический миокардит. Часто присоединяется бактериальная флора с развитием сепсиса. На фоне болезненности и жжения кожных покровов лица и туловища на слизистых оболочках появляются высыпания различного размера, часто сливного характера, с выраженным отёком кожи. Для прогноза клинического исхода используется шкала оценки тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORE of Toxic Epidermal Necrosis, SCORTEN). Критерии: возраст старше 40 лет, частота сердечных сокращений более 120 уд./мин, протяжённость эпидермальной отслойки в первый день болезни >10%, уровень сывороточной мочевины >10 ммоль/л, уровень бикарбоната <20 ммоль/л, уровень глюкозы крови >14,0 ммоль/л, наличие сопутствующих онкологических заболеваний [10]. По данной оценочной шкале у пациентки было три фактора риска (смертность — 35,3%).

В данном клиническом случае причиной возникновения синдрома Лайелла могло послужить сочетание нескольких инфекционных патологий и массивной лекарственной терапии. Среди инфекционных триггеров можно выделить основное заболевание — ВИЧ-инфекцию и диагностированный месяцем ранее рецидив инфекции, вызванной вирусом герпеса 3-го типа. Как ВИЧ, так и *Varicella zoster virus* относятся к патогенам, ориентированным в том числе на иммунокомпетентные клетки, что могло стать предрасполагающим фактором к развитию эпидермального некролиза. Наличие у пациентки хронического гепатита С могло обеспечить снижение дезинтоксикационной функции печени и обменных нарушений, обусловленных дисбалансом системы цитохрома P450 в гепатоцитах, что способствовало развитию тяжёлой аллергической реакции. Среди лекарственных препаратов, вероятно, спровоцировавших эпидермальный некролиз, мы бы выделили АРТ (дарунавир/ритонавир, ламивудин, тенофовир) в сочетании с валганцикловиром, назначенным после применённого месяцем ранее ацикловира (во время лечения опоясывающего герпеса в августе 2020 г.). Возможно, после назначения ацикловира развилась сенсibilизация, а назначение валганцикловира в сочетании с АРТ послужило пусковым механизмом для развития синдрома Лайелла.

Заключение

Токсический эпидермальный некролиз встречается в практике врачей различных специальностей. В настоящее время фармакологическая нагрузка на одного пациента возрастает. Синдром Лайелла — редкое заболевание, угрожающее жизни, а в сочетании с ВИЧ-инфекцией — ещё более опасное. Практикующим врачам важно помнить о данном заболевании при подборе АРТ, назначении антибактериальной, противовирусной терапии. Также нужно правильно и в полном объёме собирать аллергологический анамнез, т.к. при повторном назначении препарата, который послужил фактором развития синдрома Лайелла, усугубляется прогноз заболевания. Необходимо рассматривать вопрос о назначении АРТ больным средней тяжести в условиях стационара.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.М. Попова, З.А. Соболева — сбор данных; Д.М. Попова, С.Л. Вознесенский — анализ данных, выводы, подготовка рукописи.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в обезличенной форме в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни».

Funding source. The authors declare no external funding for the study.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contribution. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final

version before publication. Contribution to the conception and study design: D.M. Popova, Z.A. Soboleva — data collection; D.M. Popova, S.L. Voznesensky — data analysis, conclusions, manuscript preparation.

Patient's permission. The patient voluntarily signed an informational consent for the publication of personal medical information and photographs in anonymized form in the journal “Epidemiology and Infectious Diseases”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Акбиева Д.С. Токсический эпидермальный некролиз в практике семейного врача // Справочник врача общей практики. 2020. № 1. С. 61–67. doi: 10.33920/med-10-2001-09
2. Куделка Е.Н., Шахманов Д.М., Соболев А.Ф. и др. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 4. С. 144–152. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-144-152
3. Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф. и др. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии // Журнал Медиаль. 2015. № 2. С. 42–45.
4. Хоффманн К., Рокштро Ю.К., ред. ВИЧ 2014/2015. Medizin Fokus. Гамбург, Бонн, 2014. 924 с.
5. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis // Clin Rev Allergy Immunol. 2018. Vol. 54, N 1. P. 147–176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
6. Tseng J., Maurer T., Mutizwa M.M. HIV-associated toxic epidermal necrolysis at San Francisco General Hospital // J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017. Vol. 16, N 1. P. 37–41. doi: 10.1177/2325957415614651
7. French L.E., Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V., editors. Dermatology 3rd edition. New York: Elsevier; 2013. P. 319–333. doi: 10.1002/9781444317633.ch76
8. Chen P., Lin J.J., Lu C.S. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // N Engl J Med. 2011. Vol. 364, N 12. P. 1126–1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717

9. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. Vol. 102, N 11. P. 4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102
10. Cartotto R., Mayich M., Nickerson D., Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center // J Burn Care Res. 2008. Vol. 29, N 1. P. 141–146. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3865

REFERENCES

1. Esedov EM, Akhmedova FD, Akbieva DS. Toxic epidermal necrolysis in the practice of a family doctor. *General practitioner reference book*. 2020;(1):61–67. (In Russ). doi: 10.33920/med-10-2001-09
2. Koudelka EN, Shakhmanov DM, Sobolev AF, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Journal of Infectology*. 2017;9(4):144–152. (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-144-152
3. Tezyaeva SA, Mlynnik RA, Degtyareva SF, et al. Lyell's syndrome as a rare complication of drug therapy. *Medial Magazine*. 2015;(2):42–45. (In Russ).
4. Hoffmann K, Rokstro YuK, ed. HIV 2014/2015. Medizin Fokus. Hamburg, Bonn; 2014. 924 p. (In Russ).
5. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):147–176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
6. Tseng J, Maurer T, Mutizwa MM. HIV-associated toxic epidermal necrolysis at San Francisco General Hospital. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(1):37–41. doi: 10.1177/2325957415614651
7. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology 3rd edition*. New York: Elsevier; 2013. P. 319–333. doi: 10.1002/9781444317633.ch76
8. Chen P, Lin JJ, Lu CS. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1126–1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717
9. Hung SI, Chung WH, Liou LB. HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(11):4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102
10. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res*. 2008;29(1):141–146. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3865

ОБ АВТОРАХ

* **Попова Дарья Михайловна;**

адрес: Россия, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-9192>,

eLibrary SPIN: 6196-2291, **e-mail:** popovad@ikb2.ru

Вознесенский Сергей Леонидович, к.м.н., доцент;

e-mail: serriba@rambler.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-1910>,

eLibrary SPIN: 4487-6744

Соболева Зинаида Александровна; **e-mail:** oit.2014@mail.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1629-9348>

* *Для корреспонденции / For correspondence*

AUTHORS INFO

* **Darya M. Popova,** MD;

address: 15, 8th Sokolinaya Gora street, Moscow, 10525, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-9192>,

eLibrary SPIN: 6196-2291, **e-mail:** popovad@ikb2.ru

Sergey L. Voznesensky, MD, Cand. Sci. (Med.),

Associate Professor; **e-mail:** serriba@rambler.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-1910>,

eLibrary SPIN: 4487-6744

Zinaida A. Soboleva, MD; **e-mail:** oit.2014@mail.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1629-9348>

Поступила 09.12.2020

Принята к печати 27.01.2021

Опубликована 02.03.2021

Received 09.12.2020

Accepted 27.01.2021

Published 02.03.2021