

# ВИПАДОК ТОКСИЧНОГО ЕПІДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛІЗУ У ПАЦІЄНТА З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ НА ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

В.М. Лісовий<sup>1,2</sup>, Н.М. Андон'єва<sup>1,2</sup>, М.М. Поляков<sup>1,2</sup>, П.О. Чумак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

**Вступ.** Концепція хронічної хвороби нирок (ХХН) розроблена і представлена ініціативною групою KDOQI у 2002 році і нині широко використовується у всьому світі.

Діагноз ХХН встановлюється на підставі одного і більше критеріїв протягом 3 і більше місяців, а саме: патологічні зміни в аналізах сечі (протеїнурія, гематурія), структурні порушення нирок, виявлені при ультразвукових і інших візуалізуючих методах дослідження, гістологічне підтвердження діагнозу, наявність спадкових захворювань (наприклад, полікістозна хвороба), порушення функціонального стану нирок, визначене на підставі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1].

Період спостереження 3 і більше місяців обраний у зв'язку з можливим гострим нирковим пошкодженням (ГНП). Протягом цього періоду за сприятливого перебігу ГНП функція нирок повністю відновлюється і діагноз ХХН не виставляється.

ХХН у своєму розвитку проходить п'ять стадій, які визначають у залежності від показників ШКФ: I — ознаки нефропатії, ШКФ  $\geq 90$  мл/хв., II — ознаки нефропатії, незначне зниження ШКФ в межах 60–89 мл/хв., IIIA — помірне зниження ШКФ 45–59 мл/хв., IIIB — виражене зниження ШКФ 30–44 мл/хв., IV — важке зниження ШКФ (15–29 мл/хв), V — термінальна хронічна ниркова недостатність (ШКФ  $<15$  мл/хв.).

Кількість хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) постійно і неухильно зростає. Якщо в 1990 р. кількість хворих на нирковозамісній терапії (НЗТ) дорівнювала 500 тис., то в 2010 р. ця кількість зросла до 2 млн. осіб і надалі ця тенденція зберігається [2, 3].

Висока коморбідність ХХН диктує особливий, мультидисциплінарний підхід до ведення хворих з ТХНН. Порушення гомеостазу, обумовлене хронічною уремічною інтоксикацією, до-

повнюється порушеннями внаслідок лікувальних заходів, зокрема процедури гемодіалізу. Хронічна уремія має негативний вплив на функції лейкоцитів. Чисельні спостереження дозволяють стверджувати, що накопичення уремічних токсинів призводить до порушення функції поліморфноядерних нейтрофілів [4, 5]. Як наслідок цього розвивається дисфункція макрофагів та порушується фагоцитоз. У пацієнтів з уремією спостерігається дефект клітинного імунітету і продукції антитіл. Це може призводити до аретивності при шкірних пробах і аномальній відповіді інфекційний агент.

Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), або синдром Лайелла, — важке поліетіологічне захворювання переважно алергічної природи, яке характеризується бульозним ураженням шкірних покривів і слизових оболонок та важкими вісцеральними проявами.

ТЕН належить до рідкісних станів: частота зустрічальності у світі складає 0,4–1,3 випадки на 1 млн населення. Серед усіх випадків медикаментозних алергій ТЕН складає 0,3% [6, 7]. У залежності від важкості перебігу, за даними різних авторів, смертність становить від 30% до 70% [8, 9, 10]. Причиною смерті найчастіше стають септичні ускладнення, гостра серцево-судинна або гостра ниркова недостатність.

Причини розвитку ТЕН залишаються не до кінця з'ясованими, однак головна роль відводиться імунологічним реакціям. Нині виділяють чотири основні теорії розвитку ТЕН: інфекційно-токсична, як алергічна реакція на інфекційний процес, медикаментозна, обумовлена прийомом лікарських засобів, ідіопатична та комбінована, переважно як ускладнення масивної медикаментозної терапії тяжкого інфекційного процесу.

Наслідок захворювання обумовлений варіантом його перебігу. Блискавичний перебіг закінчується летально; при гострій формі приєднується інфекція з можливим, але не обов'яз-

ковим летальним закінченням; сприятливий перебіг приводить до стабілізації та поліпшення стану пацієнта через 7–10 днів [11, 12].

Маніфестує ТЕН, зазвичай, з підвищення температури тіла до 38–40 °С, відзначаються головний біль, слабкість, зниження апетиту, в деяких випадках біль у м'язах, інтенсивний свербіж шкірних та слизових оболонок, підвищена їх чутливість (біль, парестезія). Ураження слизових оболонок порожнини рота проявляється афтозним стоматитом, іноді виразково-некротичним, набряком язика. Характерним є ураження шлунково-кишкового тракту різного ступеня важкості, можливі гостра шлунково-кишкова кровотеча, некроз кишківника, перфорація кишківника і шлунка. Ураження шкіри проявляються тонкостінними пухирями різного розміру, локалізації і вмісту (від серозного до серозно-геморагічного та геморагічного). Позитивний симптом Нікольського — відокремлення поверхневого шару шкіри при слабкому механічному впливі, і Асбо–Гензена — при надавлюванні на пухир він розширюється, тому що його вміст відшаровує епідерміс. З часом відбувається відторгнення уражених ділянок шкіри з утворенням різного розміру болючих, у деяких випадках ерозій, що кровоточать, схожих на опіки I–II ступенів.

Наводимо клінічне спостереження розвитку ТЕН у пацієнта з ХХН V ст. на НЗТ методом гемодіалізу (ГД) під час лікування у відділенні трансплантації нирки Обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала.

**Мета роботи:** з урахуванням поліморфного клінічного перебігу ТХНН та специфіки даної категорії пацієнтів вивчити особливості ТЕН у пацієнта з ХХН V ст. на замісній нирковій терапії методом ГД.

**Клінічне спостереження.** Хворий Д., 68 років, страждає на аутосомно-домінантний полікістоз нирок, протягом 6 років отримує НЗТ методом ГД. Спрямований на корекцію артеріовенозного шунта у зв'язку з тромбозом шунта та нагноєнням.

В анамнезі нефректомія ліворуч 5 років тому.

Об'єктивний статус: в надключичній ділянці ліворуч двоходовий катетер, в лівій ділянці післяопераційний рубець, у середній третині правої верхньої кінцівки в ділянці артеріовенозного шунта пальпується пухлиноподібне утворення, визначається флюктуація, візуалізується свищовий отвір із маленьким гнійним ексудатом, проксимальніше за ходом фістульної вени вислуховується помірно виражений систоло-діастолічний шум. Пальпується гігантських розмірів права нирка.

**Результати проведених досліджень.** Результати клінічних та біохімічних досліджень крові при госпіталізації та в динаміці спостереження представлені у таблицях 1 і 2. ШКФ склала 4 мл/хв., залишкова функція нирок відсутня.

УЗД нирок: множинні кісти єдиної правої нирки.

Рентгенографія органів грудної клітки: праворуч відмічається зниження прозорості в кістково-діафрагмальному синусі, ліворуч затемнення від рівня III міжребір'я донизу до діафрагми. Корені розширені, малоструктурні. Серцево-судинний пучок розширений в поперечному напрямку, аортосклероз, ліворуч встановлений двоходовий катетер.

Посів крові на стерильність: посів на живильні середовища росту не дав.

ЕКГ: фібриляція передсердь, частота серцевих скорочень 110 ударів на хвилину, блокада правої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньо-

Таблиця 1

Клінічний аналіз крові

Показник	1-ша доба	8-ма доба	11-та доба	13-та доба	16-та доба	19-та доба	22-та доба	30-та доба	32-та доба	38-ма доба
Гемоглобін, г/л	63	87	78	83	71	79	75	79	63	83
Еритроцити, $\times 10^{12}$	2,3	2,8	2,9	2,7	2,4	2,4	2,4	2,6	2,2	2,7
Кольоровий показник	0,8	0,8	0,8	0,87	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9
Лейкоцити, $\times 10^9$	6,6	9,9	5,3	9,0	5,8	9,2	6,0	4,8	4,0	5,1
ШОЕ, мм/год	—	10	—	10	—	—	3	—	—	9
П/я, %	4	4	4	8	3	8	5	9	7	—
С/я, %	65	65	62	66	68	74	70	70	68	—
Еозинофіли, %	1	1	1	2	4	2	1	1	1	—
Лімфоцити, %	21	21	26	17	18	12	18	14	18	—
Моноцити, %	9	9	7	7	7	4	6	6	6	—
Тромбоцити, $\times 10^9$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	196,0

## Біохімічний аналіз крові

Показник	1-ша доба	6-та доба	8-ма доба	16-та доба	18-та доба	22-га доба	25-та доба	30-та доба	34-та доба	38-ма доба
Креатинін, мкмоль/л	927,7	—	1069,4	965,7	878,3	1143,6	883,8	737,9	717,3	742,2
Сечовина, ммоль/л	35,7	—	42,5	32,1	34,9	45,9	31,2	26,4	22,5	24,3
Калій, ммоль/л	5,08	5,11	5,53	4,95	3,92	5,05	4,4	5,54	5,17	5,08
Глюкоза, ммоль/л	5,4	—	5,1	6,2	8,9	7,8	8,6	6,0	8,1	8,3
Протромбінний час, с	13,7	—	—	—	—	—	16,0	—	—	—
МНО	1,02	—	—	—	—	—	1,23	—	—	—
Тромбінний час, с.	18,1	—	—	—	—	—	21,3	—	—	—
АЧТВ, с	24,0	—	—	—	—	—	24,5	—	—	—
Фібриноген, г/л	4,08	—	—	—	—	—	—	—	—	—

шлуночкової провідності, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Тропонін І в динаміці: 0,56 нг/мл, 0,56 нг/мл, 0,4 нг/мл.

Хворому призначені антибактеріальна терапія (цефоперазон, сульбактам, цефтазидим), нормовен, пентоксифілін, кеторолак, німесулід, гепарин, пантопразол, трансфузії еритроцитарної маси, препарати заліза (ІІІ), корвітин, глюкоза, аміодарон, дексаметазон, лактулоза, примочки з дімексидом, інфларакс місцево.

Наступного дня виконана операція роз'єднання артеріовенозного шунта в середній третині правої верхньої кінцівки та дренування рани. Післяопераційний діагноз: розрив судинного протеза (передбачувано голкою під час проведення сеансу ГД), гематома, що нагноїлася. Післяопераційний період протікав без особливостей.

Через тиждень у зв'язку з наявністю ускладнених кіст єдиної правої нирки пацієнту запропоновано оперативне лікування: санаційна нефректомія праворуч. Від запропонованого оперативного лікування пацієнт відмовився.

На 17-ту добу перебування в стаціонарі з метою формування постійного судинного доступу для проведення сеансів ГД виконана операція з формування артеріовенозної фістули в середній третині правого стегна: анастомозовані велика підшкірна вена і глибока артерія стегна.

У ранньому післяопераційному періоді у пацієнта виникла стійка гіпотензія. Тричі були виконані тропоніновий тест та рентгенографія органів грудної клітки, за результатами яких були виключені гострий коронарний синдром та набряк легенів. На 5-ту післяопераційну добу стан хворого стабілізувався, але цільовий рівень артеріального тиску не був досягнутий. З боку післяопераційної рани без особливостей, при

пальпації зони анастомозу і проксимальних відділів фістульної вени відчувався виражений систоло-діастолічний шум.

На 9-ту добу після операції зняті шви через один, після чого в ділянці післяопераційної рани з'явилася вогнище розміром 4x5 см, розцінене як підшкірна гематома. На 12-ту добу після операції шви зняті. Рана неспроможна, краї рани зяють, по медіальній стінці рани визначається некроз шкіри та підшкірної клітковини, відповідний по площі поверхневому дефекту шкіри. Дно рани виконує зона артеріо-венозного анастомозу. У зв'язку з високим ризиком пошкодження зони анастомозу та високою вірогідністю розвитку ерозивної кровотечі прийнято рішення не виконувати некроектомію та вести рану консервативно із застосуванням гідрофільних антибіотико- та гормонвмісних мазей. На 14-ту добу у зв'язку із збільшенням ділянки некрозу виконана некроектомія. При ревізії зона некрозу досягає контралатерально-го боку стегна (рис. 1).

На 15-ту добу після формування фістули з'явилася геморагічна висипка в дистальних відділах кінцівок, більше виражена на нижніх

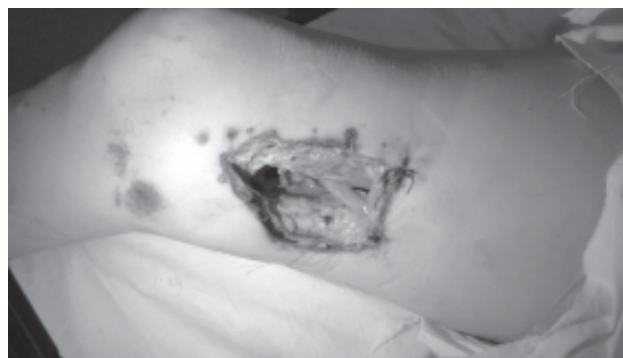


Рис. 1. Післяопераційна рана після нефректомії з зоною артеріовенозного анастомозу

кінцівках, а також на животі і спині. Такий стан був розцінений як наслідок гепаринізації хворого під час проведення сеансів ГД. Протягом 12 годин на правій стопі з'явилися поодинокі

пухирі розміром до 1 см з геморагічним вмістом без тенденції до злиття. Наступної доби відзначене виражене прогресування кожних проявів (рис. 2) та погіршення загального стану хворо-



**Рис. 2.** Пухирі з геморагічним вмістом розміром 0,5–4 см на лівих верхній та нижній кінцівках

го. З метою уточнення діагнозу хворий консультований токсикологом та дерматологом. У результаті встановлено діагноз: синдром Лайелла, ДВЗ-синдром.

На 17-ту добу на тлі прогресивного погіршення стану хворого на стопах та кистях з'явилися множинні пухирі із геморагічним вмістом і тенденцією до злиття (рис. 3). Шкіру задньої поверхні правої кисті виконував пухир з геморагічним вмістом (рис. 4). На латеральній кісточці праворуч пухир розкрився,

оголилась ерозивна поверхня розміром 3x3 см. Відмічаються позитивний симптом Нікольського та Асбо-Гензена. Хворий повторно консультований токсикологом. Встановлено діагноз: гострий генералізований сепсис, бактеріємія; гнійна рана внутрішньої поверхні правого стегна; синдром Лайелла; ДВЗ-синдром; поліорганна недостатність.

Надалі хворий отримував лікування в хірургічному стаціонарі із урахуванням рекомендацій консультанта-токсиколога.



**Рис. 3.** Зливні пухирі на правій стопі



**Рис. 4.** Пухир на всій площі правої кисті



#### **Висновки**

Приведене спостереження синдрому Лайелла у пацієнта з ХХН V ст. на гемодіалізі, на наш погляд, демонструє імунологічні особливості та високу коморбідність у пацієнтів з

термінальною хронічною нирковою недостатністю, що зіграло ключову роль у розвитку токсичного епідермального некролізу та підтверджує складність ведення даної категорії пацієнтів.

## Список літератури

1. National Kidney Foundation. *KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification* / *Am. J. Kidney. Dis.* – 2002. – V. 39. – P. 1–266.
2. Couser W.G. *The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases* / W.G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int Nature Publishing Group.* – 2011. – V. 80 (12). – P. 1258–1270.
3. Nahas M.E. *The global challenge of chronic kidney disease* / M.E. Nahas // *Kidney International.* – 2005. – V. 68. – P. 2918–2929.
4. Гринштейн Ю.И. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных ХПН / Ю.И. Гринштейн, С.В. Ивлиев, И.В. Осетров // *Нефрологический семинар, 2002, Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара, 17–21 июня, 2002 г., Санкт-Петербург, ТНА, 2002.* – С.84–86.
5. Haag-Weber M. *Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia* / M. Haag-Weber, W.H. Horl // *Semin. Nephrol.* – 1996. – V. 16 (3). – P. 192–201.
6. Hoetzenecker W. *Toxic epidermal necrolysis* / W. Hoetzenecker, T. Mehra, L. Saulite [et al.] // *F1000Res.* – 2016. – V. 5. – PMC4879934.
7. Cohen V. *Toxic epidermal necrolysis* / V. Cohen // *Medscape.* – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/229698!overview/> – 31.12.2017.
8. Lissia M. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)* / P. Mulas, A. Bulla, C. Rubino // *Burns.* – 2010. – V. 36 (2). – P. 152–163.
9. Das S. *A six-month prospective study to find out the treatment outcome, prognosis and offending drugs in toxic epidermal necrolysis from an urban institution in Kolkata* / S. Das, A.K. Roy, I. Biswas // *Indian. J. Dermatol.* – 2013. – V. 58 (3). – P. 191–193.
10. Dodiuk-Gad R.P. *Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update* / R.P. Dodiuk-Gad, W.H. Chung, L. Valeyrie-Allanore, N.H. Shear // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2015. – V. 16 (6). – P. 475–493.
11. Bastuji-Garin S. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme* / S. Bastuji-Garin, B. Rzany, R.S. Stern [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1993. – V. 129 (1). – P. 92–96.
12. Dodiuk-Gad R.P. *Treatment of toxic epidermal necrolysis in North America* / R.P. Dodiuk-Gad, C. Olteanu, M.G. Jeschke [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – V. 73 (5). – P. 876–877.

## Реферат

СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева,  
Н.Н. Поляков, П.А. Чумак

Высокая коморбидность хронической болезни почек диктует особый, мультидисциплинарный подход к ведению больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) принадлежит к редким, но очень тяжелым состояниям, диагностика и лечение которых на фоне терминальной стадии хронической болезни почек вызывает значительные трудности.

## Summary

THE CASE OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN THE PATIENT WITH THE CHRONIC KIDNEY DISEASE OF V STAGE ON REPLACEMENT THERAPY BY THE PROGRAMME HEMODIALYSIS METHOD

V.M. Lisovyi, M.M. Poliakov,  
N.M. Andonieva, P.O. Chumak

High comorbidity of chronic kidney disease dictates special, multidiscipline approach to the patients with terminal chronic renal failure.

Toxic epidermal necrolysis, or Lyell's syndrome refers to the severe, rarely encountered diseases, diagnosis and treatment of which against the background of the terminal stage of chronic kidney disease causes significant difficulties.

The article describes own clinical observation of toxic epidermal necrolysis in a patient with chronic kidney disease stage V on renal replacement therapy

В статье описано собственное клиническое наблюдение токсического эпидермального некролиза у пациента с хронической болезнью почек V ст. на почечнозаместительной терапии методом гемодиализа. Больной, который на протяжении 6 лет получал гемодиализ, был направлен на коррекцию артерио-венозного шунта в связи с его тромбозом и нагноением. Формирование нового постоянного сосудистого доступа в средней трети бедра в послеоперационном периоде осложнилось гнойно-септическим процессом с развитием генерализованного сепсиса и синдромом Лайелла.

Развитие синдрома Лайелла у пациента с ХБП V ст. на гемодиализе демонстрирует иммунологические особенности и высокую коморбидность у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью и подтверждает сложность ведения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** токсический эпидермальный некролиз, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ.

#### **Адреса для листування**

В.М. Лісовий

E-mail: urology.edu.ua@gmail.com

by hemodialysis. The patient, who received hemodialysis for 6 years, was directed to correction of the arteriovenous shunt with his thrombosis and suppuration. The formation of a new permanent vascular access in the middle third of the thigh in the postoperative period was complicated by a purulent-septic process with the development of generalized sepsis and Lyell's syndrome.

The occurrence of Lyell's syndrome in a patient with CKD stage V on hemodialysis demonstrates immunological features and high comorbidity in patients with terminal chronic renal failure and confirms the difficulty of maintaining this patient category.

**Keywords:** toxic epidermal necrolysis, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis.