



Экфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19

Елена Владимировна Файзуллина^{1*}, Ирина Мансуровна Хисматулина¹,
Расим Миндрахманович Абдрахманов¹, Вадим Валентинович Усманов²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Заинская центральная районная больница, г. Заинск, Россия

Реферат

Представлено описание клинического случая экфолиативного дерматита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. У пациентки со среднетяжёлым течением COVID-19 развилась генерализованная форма лекарственной токсидермии на фоне декомпенсации инсулинопотребного сахарного диабета, гипертонической болезни и ожирения. Лечение коронавирусной инфекции включало препараты, ассоциированные с частым развитием кожных аллергических реакций: цефалоспорины III поколения и гидроксихинолон. В данном клиническом примере у пациентки был универсальный характер экфолиативного дерматита при среднетяжёлом течении COVID-19. Так, генерализация лекарственной токсидермии произошла на фоне уменьшения размеров очагов вирусной пневмонии и сопровождалась повторным ухудшением общего состояния пациентки. Кожный процесс разрешился при коррекции сопутствующей патологии. Экфолиативный дерматит имел доброкачественное течение при применении системных глюкокортикоидов, терапии гипергликемии и нарушений системы гемостаза. При ведении подобных пациентов важен комплексный подход, предусматривающий как лечение основного заболевания, так и коррекцию сопутствующей патологии и возникающих осложнений, что актуально как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей-специалистов, занимающихся лечением COVID-19.

Ключевые слова: экфолиативный дерматит, лекарственная токсидермия, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Для цитирования: Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Абдрахманов Р.М., Усманов В.В. Экфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 551–556. DOI: 10.17816/KMJ2021-551.

Exfoliative dermatitis as a complication of drug eruption associated with COVID-19

E.V. Faizullina¹, I.M. Khismatulina¹, R.M. Abdrakhmanov¹, V.V. Usmanov²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Zainskaya Central District Hospital, Zainsk, Russia

Abstract

We report a clinical case of exfoliative dermatitis associated with a novel coronavirus disease. A patient with moderate COVID-19 and decompensation of insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and obesity developed a generalized drug eruption. Treatment of coronavirus infection included drugs associated with the frequent development of skin allergic reactions: third-generation cephalosporin and hydroxychloroquine. In this clinical case, the patient had a generalized form of exfoliative dermatitis with moderate COVID-19. Thus, the generalization of drug eruption occurred with a decrease in the viral pneumonia foci area and was accompanied by repeated deterioration of general condition of the patient. Skin rashes resolved in the correction of concomitant pathology. Erythroderma has a benign course in hemostatic disorders and the use of systemic glucocorticosteroids, hyperglycemia therapy. For managing such patients, it is important to use an integrated approach, providing both the treatment of the underlying disease and the correction of comorbidity and complications. This is relevant for both dermatologist-venereologist and specialists involved in the treatment of COVID-19.

Keywords: exfoliative dermatitis, drug eruption, COVID-19.

For citation: Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Abdrakhmanov R.M., Usmanov V.V. Exfoliative dermatitis as a complication of drug eruption associated with COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 551–556. DOI: 10.17816/KMJ2021-551.

Актуальность. Эксфолиативный дерматит представляет собой генерализованное поражение кожных покровов в форме яркой эритемы с выраженной инфильтрацией и шелушением. Общее состояние пациентов страдает: появляются симптомы общей интоксикации, озноб, лихорадка, увеличение лимфатических узлов. Заболевание этиологически неоднородно, чаще возникает на фоне предсуществующей кожной патологии (такой, как псориаз, атопический дерматит, лекарственная токсидермия, лимфо-пролиферативные заболевания, болезнь Девержи), но может и не иметь связи с какой либо причиной — до 20% случаев [1].

У 15% пациентов эксфолиативный дерматит возникает на фоне лекарственной гиперчувствительности. Среди препаратов, ассоциированных с развитием кожной сенсibilизации, в литературе упоминают β -лактамы антибиотиков, нестероидные противовоспалительные средства, гидроксихинолон.

В патогенезе заболевания играет роль иммуноопосредованное воспаление, приводящее путём взаимодействия провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии к эпидермальной пролиферации, ускорению клеточной динамики и избыточной потере кератиноцитов. Отличительная клиническая особенность эксфолиативного дерматита, связанного с лекарственной аллергией, — быстрая динамика кожного процесса, занимающая в среднем 2–6 нед [2].

В связи с широким распространением новой коронавирусной инфекции по всему миру появляются данные о дерматологических проявлениях, ассоциированных с COVID-19. Согласно современным представлениям, их подразделяют на семь групп: ангииты кожи, папуло-сквамозные поражения и розовый лишай, кореподобные сыпи и инфекционные эритемы, папуло-везикулёзные высыпания, токсидермии, крапивница, искусственные трофические поражения [3, 4].

Токсидермия при COVID-19 появляется вследствие сенсibilизации пациента к конкретному препарату в составе терапии основного заболевания. Входящие в схемы лечения новой коронавирусной инфекции препараты таких фармакологических групп, как β -лактамы антибиотиков, фторхинолоны, гидроксихинолон, противовирусные средства, часто становятся причиной лекарственной аллергии,

одним из тяжёлых проявлений которой бывает эксфолиативный дерматит.

Цель работы — описание клинического случая эксфолиативного дерматита, развившегося как осложнение токсидермии, связанной с лечением новой коронавирусной инфекции.

Пациентка Г.И.Ф., дата рождения 08.02.1981, поступила 10.02.2020 в Набережно-Челнинскую инфекционную больницу №32 с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °C, слабость, кашель, одышку при физической нагрузке. Общее состояние пациентки было средне-тяжёлым за счёт дыхательной недостаточности 1-й степени (сатурация крови кислородом 94%), кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Обращало на себя внимание значительное превышение индекса массы тела — 46,87 кг/м².

По результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлена картина двусторонней вирусной пневмонии, вероятность COVID-19 по данным КТ высокая — КТ 2 (50%).

В связи обнаруженной методом полимеразной цепной реакции рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV2 в материале мазка из полости носа и ротоглотки был поставлен диагноз: «U07.1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжёлая форма. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени. Ожирение 3-й степени».

В общем анализе крови при поступлении выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 52 мм/ч, при этом уровень эритроцитов, лейкоцитов (в том числе лимфоцитов) и тромбоцитов — в пределах референсных значений (табл. 1).

Биохимические показатели крови характеризовались повышением содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. Впервые выявлена гипергликемия (табл. 2, 3).

На фоне проводимой терапии (внутривенных инфузий цефтриаксона 2,0 г, дексаметазона 8 мг, инсулинотерапии, подкожных инъекций эноксипарина 0,8 мг, приёма внутрь азитромицина 500 мг в день, гидроксихинолона 200 мг 3 раза в день в течение 5 дней, амброксола 30 мг 3 раза в день, омепразола 20 мг 2 раза

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата					
	12.10	22.10	05.11	18.11	24.11	30.11
Гемоглобин, г/л	135	127	117	92	85	95
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,4	4,4	4,07	3,3	3,03	3,38
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	226	322	207	388	402	338
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,5	10,2	10,8	8,8	12,7	9,4
Палочкоядерные, %	2	—	11	17	18	4,1
Сегментоядерные, %	89	—	62	59	50,9	64,5
Лимфоциты, %	4	—	21	23	27,3	26,8
Моноциты, %	5	—	2	1	3,8	4,5
Эозинофилы, %	0	—	2	0	0	0,1
СОЭ, мм/ч	52	52	52	48	39	28

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата					
	12.10	30.10	10.11	18.11	24.11	30.11
Билирубин общий, мкмоль/л	8,4	7,0	10,4	12	7,2	6,4
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	63	16,1	38,8	17	11	14
Аланинаминотрансфераза, ед./л	52,9	32	13,4	12	13	24
Общий белок, г/л	69	69,5	62	53	48	57,9
Глюкоза, ммоль/л	31,7	20,9	9,6	29,4	27,2	11,6
Мочевина, ммоль/л	10,5	8,7	4,4	3,7	6,3	5,5
Креатинин, мкмоль/л	130,8	98	58	67	52	50
СРБ, мг/л	144	117	43	36	161,7	17,1

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3. Динамика показателей системы гемостаза пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата				
	12.10	02.11	18.11	24.11	02.12
Международное нормализованное отношение	1,24	0,88	—	0,96	0,91
Фибриноген, г/л	7,5	5,4	3,7	8,85	3,11
Протромбиновый индекс, %	80	103	102	105,9	118,2

в день) отмечено улучшение по основному заболеванию. У пациентки нормализовалась температура тела, увеличилась сатурация до 96%. Появилась положительная динамика воспалительных показателей крови: СОЭ уменьшилась до 48 мм/ч, уровень СРБ составил 36 г/л (см. табл. 1, 2). По данным КТ от 20.10.2020 зарегистрировано значительное уменьшение интенсивности и размеров очагов пневмонии до КТ1 (25%). В повторных мазках из полости носа и ротоглотки РНК SARS-CoV2 от

24.10.2020 и 27.10.2020 методом полимеразной цепной реакции не была обнаружена.

Однако через 12 дней от начала терапии коронавирусной инфекции (22.10.2020) появились высыпания на коже лица в виде ярко-розовой эритемы с нечёткими границами, умеренной отёчностью, незначительным шелушением. Пациентку беспокоили зуд и чувство покалывания. Назначенная терапия внутримышечными инъекциями хлоропирамина 1,0 мл и нанесением на очаги комбинированного



Рис. 1. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи лица и шеи



Рис. 2. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи ладоней



Рис. 3. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи ног

крема, содержавшего топический глюкокортикоид, антибиотик и антимикотик, 2 раза в день была неэффективна. Патологический процесс в течение нескольких дней распространился на кожу шеи, туловища и конечностей.

Пациентка была госпитализирована 05.11.2020 в филиал ГАУЗ «Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера» г. Набережные Челны с основным диагнозом: «Генерализованные высыпания на коже, вызванные лекарственными средствами и медикаментами».

Проведена терапия внутривенным введением преднизолона 90 мг с последующим снижением дозы в течение 12 дней и переходом на таблетированные формы, внутримышечными инъекциями кальция глюконата и хлоропирамина, нанесением на очаги топических глюкокортикоидов, однако кожный процесс сохранялся без положительной динамики. Кроме того, произошла декомпенсация сахарного диабета.

Пациентка 18.11.2020 была переведена в терапевтическое отделение Заинской центральной районной больницы. На момент перевода кожный процесс сохранял генерализованный характер, захватывал кожу волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, представляя собой обширные очаги гиперемии, инфильтрации с крупнопластинчатым шелушением. На коже живота — множественные пустулы, склонные к слиянию. Субъективно больная отмечала болезненность кожных покровов (рис. 1–3).

Пациентка осмотрена дерматологом 20.11.2020, был впервые поставлен диагноз: «Эксфолиативная эритродермия, осложнённая пиодермией». Назначено лечение: цефепим 2 г и топические глюкокортикоиды. В последующие дни (21–22 ноября 2020 г.) отмечено резкое ухудшение общего состояния, возобновились ознобы, температура тела повысилась до 39 °С.

Пациентка переведена в отделение пульмонологии Республиканской клинической больницы, где были зафиксированы следующие лабораторные изменения: повторный подъём содержания СРБ до 161,7 мг/л и фибриногена до 8,85 г/л, сохранение ускоренной СОЭ (39 мм/ч), лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, диспротеинемия (гипоальбуминемия и повышение количества α -глобулинов) (табл. 4, см. табл. 1–3).

В ходе обследования была исключена острая инфекционная и соматическая патология, в связи с чем стало ясно, что вновь возникшая фебрильная лихорадка (39 °С), воспалительные изменения крови связаны с генерализованным кожным процессом (эритродермией). Проведено лечение внутривенными инфузиями преднизолона в дозе 120 мг в течение 2 дней с последующим снижением дозы и переходом на таблетированные формы, внутримышечными инъекциями хлоропирамина 1,0 мл, инфузиями эноксипарина 1,2 мг, местно — топические глюкокортикоиды, крем Унны, салициловая кислота. Осуществлена коррекция сопутствующей патологии: инсулинотерапия, левофлоксацин, флуконазол, омепразол.

Таблица 4. Протеинограмма пациентки Г.И.Ф. 39 лет от 25.11.2020

Альбумины, %	α_1 -Глобулины, %	α_2 -Глобулины, %	β_1 -Глобулины, %	β_2 -Глобулины, %	γ -Глобулины, %
50,2	8,0	16,5	7,7	5,5	12,1



Рис. 4. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа живота



Рис. 5. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа лица и шеи



Рис. 6. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа ладоней

За время пребывания в стационаре у пациентки обнаружены гипертоническая болезнь и анемия лёгкой степени, в связи с чем были назначены антагонист рецепторов ангиотензина II и пероральный препарат железа (III) гидроксида полимальтозата.

Пациентка выписана 04.12.2020 в удовлетворительном состоянии с заключительным диагнозом: «Экфолиативный дерматит. Интерстициальный лёгочный фиброз в исходе вирусного поражения лёгких. ДН0. Состояние после перенесённой новой коронавирусной инфекции. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, риск 2. Хроническая сердечная недостаточность 1, функциональный класс 2. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинозависимый, субкомпенсированный. Целевой гликированный гемоглобин менее 7,5%. Ожирение 3-й степени экзогенно-конституционального генеза (индекс массы тела 46,87 кг/м²). Анемия лёгкой степени тяжести».

Через 1 мес после выписки проведено активное посещение пациентки на дому для контроля её состояния. Рекомендации, данные при выписке, включали коррекцию гипергликемии, в том числе подкожными инъекциями инсулина, приём пероральных антикоагулянтов, гипотензивные средства. Местная терапия включала применение увлажняющих, смягчающих средств ухода за кожей. Пациентка рекомендации соблюдала, переносимость лечения была хорошая. На момент осмотра находилась в удовлетворительном состоянии, зафиксировано полное разрешение эксфолиаций (рис. 4–6).

В рассмотренном клиническом случае патологический кожный процесс, начавшись как ковид-ассоциированная токсидермия, осложнился эксфолиативным дерматитом. У пациентки было генерализованное течение эритродермии на фоне среднетяжёлой вирусной пнев-

монии. Этиологическим фактором эксфолиативного дерматита предположительно стала сенсibilизация, вызванная одновременным приёмом нескольких групп медикаментов, ассоциированных с высокой частотой развития лекарственной аллергии (цефтриаксон, гидроксихинолон). Сопутствующий метаболический синдром (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь) был отягощающим фактором, способствовавшим переходу токсидермии в эксфолиативный дерматит.

Это предположение подтверждается тем, что кожный процесс не разрешался без коррекции гипергликемии и нарушений системы гемостаза. Отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей свидетельствовала об ухудшении течения эксфолиативного дерматита, а не инфекционного процесса в лёгких.

Улучшение состояния пациентки произошло после назначения комплексной противовоспалительной, гипогликемической и антитромботической терапии. Эксфолиативный дерматит имел доброкачественное течение, характеризовался относительно быстрым разрешением при применении системных глюкокортикоидов и коррекции сопутствующей патологии.

Заключение. Описание клинического случая эксфолиативного дерматита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, актуально как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей-специалистов, занимающихся лечением COVID-19. В клинической практике важно учитывать возможность развития тяжёлых форм лекарственной токсидермии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующей соматической патологией. Тактика ведения подобных пациентов предусматривает комплексный подход в лечении основного заболевания и сопутствующей патологии, а также возникающих осложнений.

Участие авторов. Е.В.Ф. — концепция и дизайн исследования, написание текста; И.М.Х. — сбор и обработка материала, написание текста; Р.М.А. — анализ полученных данных, обзор литературы; В.В.У. — лечение, диагностические исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл. М.: Практика. 1999; 1088 с. [Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K., Polano M., Syurmond D. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 3rd ed. McGraw-Hill. 1997; 880 p. Russ ed.: Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K. Polano M., Syurmond D. *Dermatologiya. Atlas-spravochnik*. Per. s angl. Mak-Grou-Khill. M.: Praktika. 1999; 1088 p. (In Russ.)]
2. Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы

эксфолиативного дерматита. *Леч. врач.* 2019; (11): 6–8. [Yusupova L.A. Current state of the problem of exfoliative dermatitis. *Lechashchiy vrach.* 2019; (11): 6–8. (In Russ.)] DOI: 10.26295/OS.2019.43.24.001.

3. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10 (08.02.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19.pdf (дата обращения: 29.05.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19.pdf (access date: 29.05.2021). (In Russ.)]

4. Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Теплюк Н.П., Прокофьев А.А. Кожные проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией: клинические наблюдения. *Рос. ж. кожн. и венерич. бол.* 2020; 23 (2): 96–108. [Olisova O.Yu., Snarskaya E.S., Teplyuk N.P., Prokofiev A.A. Skin manifestations in patients with a new coronavirus infection: clinical cases. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2020; 23 (2): 96–108. (In Russ.)] DOI: 10.17816/dv41932.