

ТОКСИКОДЕРМИЯ
сд. ЛАЙЕЛЛА
сд. СТИВЕНСА-
ДЖОНСОНА

4к 31гр ЛФ Сонг Урим
2017

- Токсидермия, или токсико-аллергический дерматит – острое воспаление кожных покровов, а иногда и СО, развивающееся под действием раздражителя
- Они составляют до 19% всех осложнений медикаментозной терапии и служат причиной госпитализации до 3% пациентов.

Классификация

По этиологическому фактору:

1. лекарственная –

АБ, СА, витамины (В, РР, С), Новокаин, Фурацилин, сыворотки, гамма-глобулины.

Вакцинная

2. пищевая

3. профессиональная Co Ni Cr

4. аутоинтоксикационная

По степени тяжести

I степень

- незначительный зуд кожи
- крапивница, эритематозные М, Ра
- Общее состояние нарушается
- В течение 7 дней после отмены препарата – выздоровление

II степень

- Зуд кожи
- субфеб.Т
- крапивница, эритема, Ра, V, единичные В
- Эозинофилия до 10–15 %
- СОЭ до 10–20 мм/ч.

III степень (тяжелая)

- Т до 40 °
- Тошнота, рвота.
- Высыпания генерализованные, крапивница в виде отека Квинке, эритродермия, тяжелые В-формы (**синдром Лайелла**), анафилактический шок
- тяжелая йододерма, бромодерма.
- Эозинофилия до 20–40 %,
- СОЭ до 40–60 мм/час.
- Могут развиваться

По морфологическим признакам

- пятнистая
- папулезная
- макулопапулезная
- везикулезная
- буллезная
- узловатая
- пигментная
- пурпурозная
- буллезно-геморрагическая

По распространенности

- локализованная (фиксированная)
- Диссеминированная

- Редкие формы токсикодермий
- аллергический васкулит (сульфаниламиды, антибиотики, антикоагулянты, барбитураты, салицилаты)
- гиперкератоз ладоней и подошв (длительное применение мышьяка)
- бромодерма (бром)
- йододерма (йод)

Патогенез МТ

- **Аллергический** В- и Т-клеточный иммунитет
Сенсибилизация, Идиосинкразия, Парааллергия.
- **Токсический** ----
аутоаллергены и **аутоаллергизация**. Бав
(цитокины, ГИс, АХ, ферментов).
 - Генетически обусловленном пониженном пороге переносимости медикамента.
 - Кумулятивному эффекту
(антималарийные, препараты Au, vtA, vtB₂)
 - Передозировка препарата
 - Истекший срок годности, нарушение правил хранения
 - Полипрагмазия
- **Парааллергические** реакции
наличие микоза стоп, УФО (фототоксические реакции).
- Токсикодермия описана на все лекарственные препараты, **кроме глюкозы и физио/раствора**.

Клиническая картина.

- к.п., **неспецифична** и может быть представлена любым 1ич.элементом кожной сыпи,
за исключением T и специфического N.
- Признаки, свойственные большинству ТД:
 - Острое начало
 - Симметричность
 - Распространенность
 - Мономорфность
 - Застойный оттенок высыпаний
 - Склонность к слиянию элементов (особенно в складках)
 - Зуд
 - Шелушение при разрешении элементов.

Клинические разновидности ТД

- 2) пятнистая токсикодермия. Е – М (рис. 16)
- проявляются наиболее часто **гиперемическими М**, реже – **геморрагическими и пигментными** (токсическая меланодермия).
- Изменение окраски кожи на ограниченном месте. Токсикодермия может проявляться в виде **сосудистых гиперергических пятен (розеола, эритема** – покраснение кожи более 3 см) яркого цвета, отечных, разного размера с нечеткими границами. Они сопровождаются с островоспалительными, пузырьковыми, узелковыми высыпаниями красного цвета. Это истинный полиморфизм – на коже видно несколько разных первичных высыпных элементов. Высыпания носят генерализованный характер;

- *Пятнистая токсидермия* в виде эритематозных, пигментных или геморрагических (пурпурозных) элементов встречается чаще других и обычно локализуется на туловище, лице, конечностях (рис. 62). В крупных кожных складках (паховых, подмышечных, под молочными железами) сыпь сливается. Элементы ярко-красные, более или менее многочисленные, точечные или более крупные, изолированные или сливающиеся в крупные очаги вплоть до эритродермии. Поверхность гладкая или шелушащаяся. Иногда центр растущего пятна становится бледнее периферии, тогда элементы приобретают вид колец. Часто отмечается зуд различной интенсивности. Одновременно можно наблюдать инъекцию склер, слезотечение, нарушения желудочно-кишечного тракта и даже умеренную лихорадку. Высыпания появляются через различное время после приема лекарства, иногда очень короткое, если к данному фармакологическому средству ранее развилась гиперчувствительность. Элементы высыпают сразу или постепенно, толчками, достигая максимального развития в течение 2–3 дней, и через несколько дней исчезают, не оставляя следов. При поражении ладоней и подошв наступает полное отторжение рогового слоя. Пятнистые эритематозные и геморрагические элементы, сходные с таковыми при скарлатине, встречаются реже. Процесс длится достаточно долго и заканчивается пластинчатым шелушением. Наиболее частой причиной этого вида лекарственных сыпей являются ампициллин, амоксициллин, пенициллин, цефалоспорины.
- *Пигментная токсидермия* начинается с появления слабо выраженных эритематозных пятен преимущественно на коже лица, шеи, разгибательных поверхностях верхних конечностей. Затем на фоне эритемы появляются отрубевидное шелушение, сетчатая пигментация и фолликулярный кератоз. Пятна приобретают более насыщенный цвет, клинически напоминая картину меланоза Риля. Такие высыпания возникали после применения пенициллина, сульфаниламидов, аспирина, антипирина, левамизола, метотрексата, противозачаточных средств.

- *Фиксированная эритема* проявляется одним или несколькими крупными ярко-красными пятнами, достигающими в диаметре 10 см (рис. 63). В процессе инволюции цвет становится синюшно-багровым, возможно формирование бляшки и пузыря, а после стихания воспалительных явлений остается гиперпигментация, коричневое пятно с аспидным или фиолетовым оттенком. В таком виде пятно или пятна сохраняются долго, постепенно бледнея, но после приема лекарства, вызвавшего аллергическую реакцию, элементы рецидивируют на прежнем месте. Типичная локализация – половые органы (рис. 64), слизистая оболочка рта. Причиной развития фиксированной эритемы являлись сульфаниламиды, тетрациклин, метронидазол, барбитураты, антигистаминные препараты, анальгин, амидопирин, хинин, йод.
- *Эритема 9-го дня* получила название из-за сроков своего появления после приема медикаментов, хотя на самом деле эти сроки составляют от 2 (если больной принимал этот препарат ранее) до 20 дней. Появляются крупные эритематозные пятна, возникают общие явления в виде недомогания, повышения температуры, суставных и головных болей.

- *3) фиксированная эритема* (фиксированная пигментная эритема). Возникает на одном и том же месте чаще от приема сульфаниламидов, анальгетиков, салицилатов, барбитуратов. Патоморфология: в эпидермисе и дерме большое количество меланина внутри. И внеклеточно; сосуды дермы расширены; разрешается гиперпигментацией. Особенность – может быть одно пятно, но может принимать и генерализованный характер. Описаны также буллезные формы;
- **Эритема** в виде множественных пятен, чаще в области лица, предплечий, спины, но может быть и в виде эритродермии, появляется после назначения препаратов пенициллинового ряда и некоторых других – чаще всего сочетается с зудом и **жжением** в области высыпаний. Эритема имеет синюшный оттенок (рис. 10–8).
- **Фиксированная лекарственная эритема** возникает чаще при приеме сульфаниламидных препаратов, метамизола натрия, салицилатов. Появляется пятно диаметром от 2 до 8 см, синюшного цвета, иногда в центре возникает пузырь.
- Локализация – чаще на половых органах, слизистой оболочке полости рта, коже кисти и стоп. При повторном приеме препарата эритема рецидивирует на этих же местах, появляется выраженная пигментация.

- **Локальные индуцированные пигментации** возникают под воздействием солнечных лучей на щеках, вокруг глаз у лиц, получавших антибиотики тетрациклиновой группы, фторхинолоны (рис. 10–7).

- 5) токсикодермии по типу геморрагического васкулита. Процесс часто генерализованный, всегда симметричный. Характеризуется появлением *геморрагических пятен*;
- **Пурпурозные (геморрагические)** высыпания связаны с поражением стенок малых сосудов (салицилаты, сыворотки, барбитураты и др.), соединительной ткани (глюкокортикоиды). Иногда пурпуру сопровождает кореподобная или скарлатиноподобная сыпь.
*Токсикодермия по типу **аллергического васкулита**, в виде **геморрагических пурпурозных пятен***(рис. 65). Их появлению способствует повышенная проницаемость сосудов, механизмы которой связаны
- с циркулирующими иммунными комплексами. Высыпания появляются одновременно или в течение нескольких дней на неизменной или отечной коже, чаще симметрично на нижних конечностях, но не исключаются и другие участки кожного покрова.
- Известны случаи возникновения пурпуры после приема антипирина, салицилатов, белладонны, хинина, эрготамина. Кроме того, причиной пурпурозных высыпаний способны стать интоксикация, переутомление, инфекционные болезни, кахексия, болезни желудочно-кишечного тракта, ревматизм, введение антитоксических сывороток, укусы ядовитых змей и др.

- 1) крапивница. E– волдыри U:
- элементы без полости, возвышаются над уровнем кожи, возникают из-за отека сосочкового слоя дермы за счет медиаторов воспаления. Элемент нестойкий, исчезает бесследно. Заболевание мономорфное. Может поражаться слизистая рта, гортани (может быть смерть от удушья), пищевода. Крапивница может быть самостоятельным заболеванием, не зависящим от токсикодермии: холодовая, психогенная, хроническая на фоне поражения ЖКТ;

- **Папулезные токсидермии** характеризуются диссеминированными островоспалительными полушаровидными папулами (иногда фолликулярными или плоскими) от милиарных до лентикулярных, в редких случаях – бляшками. Выделяют своеобразную форму папулезной токсидермии – лихеноидную, которую, в ряде случаев, достаточно сложно отличить от красного плоского лишая.

- **Узловатые высыпания** (по типу узловатой эритемы) могут быть при приеме сульфаниламидов, салицилатов, вакцин и др.
- ***Узловатые токсидермии*** проявляются островоспалительными узлами, иногда в виде острой узловатой эритемы.

- **Везикулобуллезные**, локализирующиеся на кистях, стопах и т.д., бывают вызваны приемом ацетилсалициловой кислоты, атропина, хинина и других медикаментов.
- ***Везикулезные токсидермии*** представлены крупными везикулами или микровезикулами, окаймленными венчиком гиперемии. В случае ограничения поражения ладонями и подошвами они проявляются по типу дисгидроза.

- ***Буллезные токсидермии*** могут быть как распространенными, так и ограниченными (*фиксированная токсидермия*). Последняя локализуется наиболее часто на половых органах и слизистой оболочке полости рта и характеризуется образованием синюшно-красноватых пятен, иногда – отечных бляшек, на фоне которых развиваются пузыри. По разрешении процесса сохраняется стойкая пигментация. Заболевание рецидивирует на одном и том же месте после каждого приема препарата. Буллез-ная токсидермия может протекать в виде многоформной экссу-дativasной эритемы, в том числе тяжелой

- **Пустулезные изменения.** На коже лица появляется угревидная сыпь, иногда изъязвления с втянутым центром. Возникают при приеме препаратов йода и брома, которые выделяются через отверстия фолликулов волос и сальных желез, а также на фоне глюкокортикоидной терапии.

Пустулезные токсидермии наиболее часто встречаются на участках богатых сальными железами, поскольку, как правило, связаны с действием галогенов, выделяющихся из организма с кожным салом. Клинически они проявляются пустулами или угревидными элементами.

- 4) *йодистые и бромистые угри* (акне).
- Возникают от приема внутрь йода, брома, фтора, хлора. Так как эти вещества выводятся через сальные железы, то акне чаще локализуются на себорейных участках (кожа лица, спины, груди), могут быть на других участках тела. Заболевание характеризуется зудом, болезненностью и появлением на коже фолликулярных узелков красного цвета и пустул (гнойничков).
- В тяжелых случаях развиваются йододерма и бромодерма которые характеризуются появлением на коже папилломатозных разрастаний в виде бляшек с изъязвлением.
- Патоморфология: гиперплазия эпидермиса, папилломатоз, формирование в дерме гранулем, состоящих из большого количества гистиоцитов, лимфоцитов. Могут поражаться внутренние органы;

- **Гиперкератозы.** Поражается кожа ладоней и подошв. Их появлению способствует длительный прием препаратов мышьяка, золота.
- **Атрофии.** Редкие проявления МТ. Могут возникнуть при глюкокортикоидной терапии (чаще диффузная атрофия в области груди).

- Встречаются также редкие формы токсидермий:
- аллергический васкулит,
- медикаментозный люпоидный синдром, подобный системной красной волчанке,
- ладонно-подошвенная кератодермия,
- туберозная бромоида или йододерма.
- Более редкими являются папулезная, пустулезная, везикулезная, буллезная и узловатая токсидермии.

- 6) токсикодермии по типу эритродермии;

- **Генерализованные формы**
- **Зуд** – симптом при большинстве МТ, при этом он может быть единственным субъективным расстройством. Это относится к приему никотиновой кислоты, витамина В₁, кофеина и др.
- **Волдыри (крапивница), отек Квинке** развиваются при приеме различных лекарственных препаратов, в частности, пенициллинового ряда (рис. 10–9). Помимо волдырей, имеющих розовый цвет с синюшным оттенком, нередко возникает отек Квинке, чаще на коже лица, веках и губах. В 20–30% случаев отек может затронуть слизистые оболочки полости рта, глотки и гортани. Больные отмечают выраженный зуд, чувство натяжения кожи. Вызываются эти проявления многими медикаментами, в том числе

- Крапивница и отек Квинке относятся к аллергическим реакциям немедленного типа. Крапивница проявляется быстро возникающими и быстро исчезающими волдырями, отек Квинке – отеком кожи, подкожной клетчатки, значительным увеличением губ, языка. Больные ощущают зуд или жжение ладоней и подошв, онемение языка, давящую боль за грудиной, сердцебиение, слабость. При угрозе развития анафилактического шока – бронхоспазм, тошнота, рвота, понос, артралгии.
- Механизм аллергических реакций обычно опосредуется IgE, но возможна активация комплемента иммунными комплексами и дегрануляция тучных клеток фрагментами комплемента C3a и C5a. С участием IgE обычно протекают реакции, запускаемые антибиотиками, особенно пенициллинового ряда; с участием комплемента – при введении иммуноглобулинов, а также пенициллина. Если механизм реализуется через IgE, то крапивница у ранее сенсибилизированного больного проявляется в течение нескольких минут после введения препарата. При реализации через иммунокомплексные аллергические реакции возникают через 12–36 ч у сенсибилизированных больных. Сенсибилизация обычно развивается в сроки от 7 до 21 дня, так что крапивница может наблюдаться как во время лечения, так и после отмены препарата, ответственного за развитие гиперчувствительности.
- Препараты, вызывающие крапивницу, отек Квинке и анафилактический шок, относятся к разным группам. Это антибиотики (пенициллин, бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины), цитостатики (фторурацил, блеомицин, даунорубин), иммуномодуляторы (левамизол), вакцины (иммуноглобулин, лошадиная сыворотка), антиаритмические средства (амиодарон).

- 7) синдром Лайелла. Описан в 1956 г., говорил тогда о 100%-ной летальности, сейчас летальность 40–50 %.
Синоним – буллезный эпидермальный некролиз, некротический эпидермолиз. Часто осложняется септическим состоянием. Это острая молниеносная форма токсикодермии, возникает по цитотоксическому типу. Патоморфология: некроз эпидермиса, акантолиз, эпидермолиз, отслойка эпителия, отек дермы, скопление в ней лимфоцитов, нейтрофилов.
Заболевание протекает с интоксикацией, температура до 40 °. Начинается остро с появления геморрагических пятен, которые растут по периферии и сливаются между собой. Затем образуются поверхностные пузыри, быстро идет отслойка эпидермиса, пузыри превращаются в эрозии. Поражается вся кожа и слизистые. Быстро присоединяется инфекция.

- *Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)* – тяжелейшая разновидность токсидермии, в патогенезе которой важную роль играют аутоиммунные механизмы. Причиной чаще являются сульфаниламидные препараты, особенно пролонгированного действия, реже антибиотики (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, олеандомицин) и производные пиразолона (амидопирин, бутадион, антипирин, анальгин). Единичные случаи развития эпидермального некролиза описаны после инъекций гамма-глобулина и противостолбнячной сыворотки, а также при использовании недоброкачественных продуктов питания.
- Заболевание начинается внезапно, через несколько часов или дней после приема лекарственного средства. На коже появляются эритема-тозные или уртикарные элементы, затем почти одновременно на них возникают крупные пузыри, при надавливании на которые их площадь увеличивается вплоть до 10–15 см в диаметре. Буллезные элементы могут локализоваться и на слизистых оболочках рта, носа, конъюнктиве, половых органов, напоминая синдром Стивенса–Джонсона. Общее состояние на этой начальной фазе болезни остается относительно удовлетворительным, но отмечаются общая слабость, артралгии, диарея. В течение 2–5 дней тяжесть клинических проявлений нарастает, температура повышается до 38–39 °С, больные в прострации, почти в коматозном состоянии. На коже появляются новые элементы в виде болезненных гиперемических или более темных, почти коричневых пятен размером от точечных геморрагических элементов до крупных бляшек. Основной симптом эпидермального некролиза – массивное отслоение эпидермиса. Симптом Никольского положительный. На больших пространствах кожного покрова отслоившийся эпидермис сначала держится в виде сморщенной пленки, затем легко смещается, оставляя болезненные кровоточащие эрозии. Эпидермис отслаивается не одновременно на всей поверхности кожного покрова, а отдельными участками. При нарастании тяжести клинической картины летальный исход наступает в течение 3–5 дней после начала заболевания, хотя описаны случаи выздоровления.

- **Синдром Лайелла**
- Синдром Лайелла (острый эпидермальный некролиз, токсический эпидермальный некролиз) – синдром описанный в 1956 году A. Lyell, представляет собой массовый пузырчатый эпидермолиз, сочетающийся с общим тяжелым синдромом и с тяжелыми глазными поражениями. Этот синдром изначально был описан в медицинской литературе Debre, Lamu и Lomote в 1939 году, под названием “пузырчатая токсидермия с пузырчатым эпидермолизом”. Выделяют 2 основные формы заболевания: Синдром Лайелла, индуцированный стафилококками (Staphylococcal scalded skin syndrome), наблюдается, как правило, у детей дошкольного возраста и грудных детей и обусловлен экзотоксином золотистого стафилококка (фагогруппа 2, фаготип 3А/3С/55/71/72). Эпидермолиз, вызванный медикаментами, наблюдается, как правило у взрослых, очень редко у детей школьного возраста. Основными лекарственными препаратами, способными вызывать острый токсический эпидермолиз, следует в первую очередь выделить сульфаниламиды, фенилбутазон и противоэпилептические средства, антибиотики пенициллинового ряда. Дифференциальный диагноз следует проводить Ошпариванием, ожогами, синдромом токсического шока, синдромом Кавасаки, другими видами лекарственных экзантем, особенно синдромом Стивенса–Джонсона. Лечение. Синдром Лайелла, индуцированный медикаментами – Начать введение глюкокортикостероидов: метилпреднизолон в минимальной дозе 60 мг (начальная доза 10–30 мг/кг/сут) в день для лёгких случаев, в тяжелых случаях вводить эту дозу 4–6 раз в сутки в/в! Затем постепенное снижение дозы на 2–3 мг/кг/сут. – Можно использовать следующие глюкокортикоиды: целестон (30–150 мг/сут), дексаметазон (30–150 мг/сут), преднизолон (300–1500 мг/сут) – Инфузионная терапия (ведение таких пациентов не отличается от лечения ожоговых больных) + переливание СЗП – Экстракорпоральная детоксикация – Антигистаминные препараты – Антибактериальная терапия (рекомендуется использовать в качестве стартовой антибиотикотерапии макролиды) – Симптоматическая терапия – Обработка конъюнктивы глаз – Большое значение имеет уход за кожей и слизистыми оболочками. Больные помещаются в специальные палаты, в которых используется ламинарно направленный поток подогретого стерильного воздуха. Лечение проводится открытым способом. Кожу обрабатывают растворами антисептиков (перекись водорода, 5% раствор перманганата калия)

- **ОСТРЫЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА)**
- **Определение.** Острый эпидермальный некролиз (токсический эпидермальный некролиз – ТЭН) – остро развивающийся дерматоз, характеризующийся некрозом эпидермиса с последующим его отслоением на протяжении всего кожного покрова.
- **Этиология и патогенез.** А. Лайелл выделил 4 этиологических фактора ТЭН – лекарственный, стафилококковый, смешанный и идиопатический. В настоящее время причиной развития ТЭН, в основном, являются лекарственные средства – сульфаниламиды, антибиотики, барбитураты, производные пиразоло-на. В патогенезе заболевания играют роль все виды иммунопатологических реакций, в частности аутоиммунные.
- **Клиническая картина.** Заболевание начинается с резкого повышения температуры тела до 38–40 °С, ухудшения общего состояния больного, появления на коже розеол, эритем, высыпаний по типу многоформной экссудативной эритемы, реже – уртикарных элементов и пурпуры, нередко заболевание похоже на синдром Стивенса – Джонсона.
- Через несколько дней формируется диффузная универсальная эритема, на фоне которой начинается отслоение эпидермиса с образованием болезненных эрозий и дряблых пузырей. Пораженная кожа приобретает вид ошпаренной кипятком. Характерна резкая болезненность как пораженной, так и здоровой на вид кожи. Симптом Никольского (трение пальцем кожи приводит к отслойке эпидермиса) на участках здоровой на вид кожи резко положительный.
- Общее состояние больного крайне тяжелое. В периферической крови эозинофилы отсутствуют, увеличено количество па-лочкоядерных нейтрофилов (до 55 %), отмечается токсическая зернистость нейтрофилов, лабораторные показатели свидетель-
- ствуют о нарушении водного, электролитного и белкового баланса.
- **Диагностика** ТЭН основана на следующих данных: отслойка эпидермиса, повышение температуры, резкая болезненность пораженной и здоровой на вид кожи, отсутствие эозинофилов крови.
- **Дифференциальная диагностика.** Острый эпидермаль-ный некролиз на ранних стадиях (до клинических проявлений отслойки эпидермиса) дифференцируют с токсидермией.
- **Лечение** больных ТЭН желателно проводить в реанимационных отделениях ожоговых центров, при этом успех терапии во многом зависит от сроков ее начала. Применяют следующие препараты: кортикостероиды, начиная со 150 мг преднизолона, средства, нормализующие водно-электролитный и белковый баланс, антибиотики широкого спектра, не оказывающие пролонгированного и нефротоксического действия. Наружно проводится симптоматическая терапия. Очень важен тщательный уход за больным с применением современных технических средств – водных матрацев и т. п.

- **Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)**
- Признаки заболевания появляются в 1–е сутки или через 2–3 дня после приема лекарства. Вначале возникает конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек рта, полости носа и половых органов, сопровождаемые болезненностью. Чаще процесс развивается внезапно с повышения температуры тела до 38–41° С, с тяжелого общего состояния, протрации. Возникает эритема на коже лица и конечностей, которая через несколько часов превращается в генерализованную, появляются пузыри с тонкой дряблой покрывкой. На фоне эритемы или видимо здоровой кожи эпидермис отслаивается с образованием обширных цианотично-красных, кровоточащих и резко болезненных эрозий. Кожа напоминает вид ошпаренной кипятком (рис. 10–10, 10–11). В процесс вовлекаются слизистые оболочки гортани, трахеи, бронхов, пищеварительного тракта, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала.
- На фоне интоксикации выпадают волосы, брови, отделяются ногтевые пластинки. Развивается синдром Лайелла при приеме многих препаратов: нестероидных противовоспалительных средств, сульфаниламидов, антибиотиков, барбитуратов и др.

- **Синдром Стивенса–Джонсона**

- На коже имеются высыпания по типу многоформной экссудативной эритемы, геморрагических пятен и мелких пузырей, сопровождаемые общим недомоганием, повышением температуры тела до 39–40 °С, головными и костно–мышечными болями.
- На слизистой оболочке губ, полости рта, языка, иногда и зева возникает отечность, появляются эрозии, язвы, покрытые грязноватосероватого цвета налетами.
- Буллезные высыпания захватывают слизистую оболочку носа, глаз, половых органов, наступает быстрое изъязвление.
- Многие лекарства могут вызвать эти поражения, но чаще описаны при лечении барбитуратами, сульфаниламидами.

Синдром Стивенса-Джонсона представляет собой тяжелейший вариант экссудативной эритемы со значительным нарушением общего состояния. Процесс начинается с высокой лихорадки, которая долго сохраняется и после появления сыпи. Наряду с типичными для экссудативной эритемы высыпаниями на коже и слизистых оболочках на фоне тяжелого общего состояния на губах, языке, мягком и твердом нёбе, задней стенке зева, дужках, иногда в гортани, на коже появляются пузыри. Образующиеся после их вскрытия эрозии сливаются в сплошное или почти сплошное кровоточащее поражение. Часть эрозий покрывается серовато-белым налетом. Вследствие тяжелого поражения рта и губ больные не могут разговаривать, принимать пищу, даже жидкую. Процесс осложняется выраженным поражением глаз. Развиваются конъюнктивит и кератит. В редких случаях смерть больных с синдромом Стивенса-Джонсона наступает при явлениях менингоэнцефалита и миокардита.

Синдром Стивенса-Джонсона имеет некоторое сходство с синдромом Лайелла, который возникает как наиболее тяжелый вариант лекарственной болезни. Этот синдром в отличие от синдрома Стивенса-Джонсона сопровождается обширным отслоением эпидермиса; высыпания напоминают ожог II степени. Они чаще возникают сначала на лице, груди, спине, пораженная поверхность кожи может составить 80-90%.

Диагностика. Установлению диагноза помогают полиморфизм элементов; центральное западение папул и бляшек, которые по периферии имеют фиолетово-синюшный цвет, общие продромальные явления и сезонность дерматоза. Ряд медикаментов, например сульфаниламидные препараты, могут спровоцировать экссудативную эритему или приводить к развитию сходной с ней клинической картины токсико-аллергического дерматита (токсидермия). Локализация дерматоза на слизистых оболочках требует дифференциальной диагностики с сифилитическими папулами, вульгарной пузырчаткой.

Лечение. Каждый больной экссудативной эритемой должен быть обследован для выявления и санации очагов фокальной инфекции. Важно установить причину заболевания и попытаться ее ликвидировать. Препараты, способные вызвать эритему, отменяют или заменяют другими. В легких случаях заболевания бывает достаточно наружного лечения кортикостероидными мазями. В тяжелых случаях назначают кортикостероидные гормоны в дозах 20-60 мг/сут со снижением дозы в течение 2-3 нед. При сопутствующей герпетической инфекции назначают ацикловир по 600 мг/сут в 3 приема: при вторичной бактериальной инфекции - антибиотики широкого спектра. При синдроме Стивенса-Джонсона обязательно назначение больших доз кортикостероидов (60-80 мг преднизолон), детоксицирующих (натрия гипосульфит, полиглюкин) и десенсибилизирующих средств.

Пузыри и эрозии на коже смазывают фукорцином и 5% дерматоловой мазью, при высыпаниях на слизистой оболочке рта назначают легкие дезинфицирующие полоскания (раствор перманганата калия 1:8000, 2% раствор борной кислоты, настойка ромашки и пр.). Для обезболивания слизистой оболочки рта перед едой рекомендуются ротовые ванночки из 0,25% раствора новокаина. Корки на красной кайме губ снимают мазями с бактерицидными средствами (тетрациклиновая, эритромициновая). После удаления корок рекомендуется применение кортикостероидных мазей, также содержащих бактерицидные вещества (гиоксизон, лорин-ден С, дермозолон и др.).

Прогноз. Благоприятный.

Профилактика. Проводят санацию организма, закаливание. У ряда больных хорошие результаты дают повторные курсы введения гамма-глобулина, стафилококкового анатоксина.

- **Диагностика.** В диагностике токсидермий большую роль играет тщательно собранный анамнез по поводу возможной причины заболевания, данные диагностических проб *in vitro*, хо-тя нередко встречаются ложноположительные и ложноотрица-тельные результаты.
-
- **Диагностика** лекарственной аллергии далеко не всегда проста, в связи с чем тщательно собранный анамнез приобретает особое значение. Следует выяснить, отмечал ли пациент сходные симптомы ранее, после приема каких-либо лекарств? Какие профессиональные факторы могли стать причиной такой реакции? С чем сам больной связывает свое заболевание? Многие больные не считают медикаментами средства, которые они давно принимают (капли в нос или в глаза, контрацептивы). В перечень лекарств больные обычно не включают препараты, прием которых закончился 1–2 нед тому назад. Следует иметь в виду возможность перекрестной аллергической реакции: некоторые диуретики (фуросе-мид, тиазид) – с сульфаниламидами; пенициллин – с полусинтетическими антибиотиками, отличающимися от исходного препарата боковыми цепями.
- Аллергические тесты имеют ограниченную достоверность: истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит, а не нативный препарат. Тест может указать на аллергию, если его принцип адекватен иммунному механизму. Например, внутрикожный тест непригоден для обнаружения цитотоксических антител. Непосредственно после аллергической реакции тест может быть отрицательным (истощение антител), а затем титр нарастает. Тесты могут быть как ложноотрицательными, так и ложноположительными: например, после курса лечения пенициллином часто выявляют гемагглютинирующие антитела без признаков гемолитического процесса. Провокационные пробы с лекарственными средствами связаны с опасностью тяжелых аллергических реакций, так как летальные реакции возможны от самых незначительных доз подозреваемого препарата. Подъязычные, внутрикожные, внутримышечные
- тесты с постепенным повышением дозы лекарства может проводить врач-аллерголог только в условиях стационара. Кожные тесты служат исключительно для обнаружения аллергии замедленного типа. Их достоверность низка из-за того, что причиной развившейся гиперчувствительности нередко бывает не сам препарат, а его

- **Лабораторные тесты:** реакция дегрануляции базофилов, гемагглютинация (агглютинация сывороткой больного эритроцитов, нагруженных аллергеном), обнаружение преципитинов, иммуноглобулины IgE, IgG, IgM, торможение миграции лейкоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов и др. могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. Лабораторная диагностика осложняется еще и тем, что антиген-специфические IgE можно определять только к нескольким видам медикаментов: антибиотикам, инсулину и некоторым другим высокомолекулярным соединениям. Отсутствие специфических IgE к препарату не исключает аллергической реакции на его введение.
- Подтверждением диагноза лекарственной токсидермии служит ее ослабление или исчезновение после прекращения приема подозреваемого лекарства. Этот признак также имеет относительную ценность, так как кожные высыпания могут долго сохраняться и после отмены препарата.

- **Дифференциальная диагностика.** Розеолезную токсидермию следует дифференцировать с розеолезными сифилидами, розовым лишаем, пятнистым псориазом. Папулезные токсидермии дифференцируют с лентикулярным псориазом, лентикулярным сифилидом, красным плоским лишаем.
- Везикулезная токсидермия диагностируется путем исключения пиоаллергидов, микидов, экземы, аллергического дерматита.
- Пустулезная токсидермия дифференцируется от вульгарных угрей на основании возраста пациента, острого начала заболевания и отсутствия признаков себореи.
- Токсикодермию, подобную многоформной экссудативной эритеме, дифференцируют с инфекционной многоформной эритемой. Токсидермии дифференцируют также с рядом инфекционных заболеваний, характеризующихся, в отличие от токсидермий, тяжелым общим состоянием: корью, краснухой, скарлатиной, ветряной оспой.

- **Дифференциальная диагностика** из-за полиморфизма лекарственных сыпей проводится со многими дерматозами и рядом инфекционных заболеваний – с корью, скарлатиной, краснухой, ветряной оспой.
- Розеолоподобная токсидермия отличается от розеолезных сифилидов зудом и шелушением, от розового лишая Жибера – отсутствием «материнского пятна», овальных пятнистых высыпаний в виде медальонов, обильными высыпаниями на лице и конечностях, связью с приемом лекарственного средства, от болезни кошачьих царапин (фелиноза) – отсутствием характерного для него регионарного лимфаденита, от пятнистого псориаза – отсутствием симптомов стеаринового пятна, терминальной пленки и кровяной росы.
- Папулезную токсидермию дифференцируют с красным плоским лишаем, псориазом, псориазиформным сифилидом.
- Дисгидротическая (везикулезная) токсидермия, особенно на кистях, клинически не отличается от эпидермофитидов при эпидермофитии стоп, от аллергического дерматита или экземы. Лишь исключение этих заболеваний и установление связи с предшествующим приемом лекарственных препаратов поможет установить правильный диагноз.
- Буллезная токсидермия может быть похожа на многоформную экссу-дательную эритему. Однако преимущественная локализация на кистях и стопах, отсутствие указаний на предшествующий прием лекарств, возникновение высыпаний на фоне простудного заболевания, сезонность рецидивов свидетельствуют в пользу многоформной экссу-дательной эритемы.



Лечение

- **Общие принципы лечения медикаментозной токсикодермии**
- • Отмена используемого лекарственного препарата.
- • Проведение детоксикационной терапии: обильное питье, мочегонные препараты, слабительные, энтеросорбенты, внутривенно 25% раствор тиосульфата натрия.
- • Противоаллергическая терапия: антигистаминные средства, препараты кальция; в тяжелых случаях используют глюкокортикоидные препараты (внутривенно, внутримышечно или внутрь).
- • Симптоматическая наружная терапия, которую назначают с учетом морфологических элементов, фазы воспалительного процесса, распространенности (от примочек до мази). Наружная терапия должна обладать противовоспалительным и противозудным эффектом. Чаще всего используют топические глюкокортикоиды, входящие в состав растворов, аэрозолей, эмульсий.
- Имеются особенности лечения отека Квинке, синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла.
- **Лечение отека Квинке**
- В неотложную помощь при отеке Квинке на догоспитальном этапе входят:
 - подкожное введение 0,5–1 мл 0,1% раствора эпинефина;
 - внутривенное введение 2–4 мл 2,5% раствора преднизолона;
 - внутривенное введение 2 мл 0,1% раствора клемастина или другого антигистаминного препарата.
- Пациент нуждается в срочной госпитализации в терапевтическое отделение.
- **Лечение синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла**
- Больным с синдромом Стивенса–Джонсона и Лайелла на догоспитальном этапе внутривенно капельно вводят 5% раствор декстрозы или изотонический раствор хлорида натрия (дезинтоксикационная терапия) с добавлением 200–300 мг преднизолона. Больных следует госпитализировать в реанимационное отделение.
- **Лечение контактного дерматита**
- Лечение контактного медикаментозного дерматита заключается в отмене используемого наружного средства и назначении топических глюкокортикоидов в лекарственной форме, соответствующей фазе воспалительного процесса.

- **Лечение** токсидермий проводится по следующим направлениям:
- 1) прекращение доступа в организм этиологического фактора (отмена лекарств, исключение контактов с профессиональными и бытовыми химическими веществами);
- 2) элиминация этиологического фактора из организма (обильное питье, назначение мочегонных средств, энтеросорбентов, слабительных);
- 3) десенсибилизация и детоксикация (парентеральное введение препаратов кальция, тиосульфата натрия; антигистаминные средства, аскорбиновая кислота; при повышении температуры – кортикостероидные препараты, гемодез, реополиглюкин, гемосорбция). Наружно применяются противовоспалительные средства в форме растворов, кремов.

- **Лечение** следует начинать с отмены лекарств – возможной причины патологического процесса. Больному назначают щадящую диету, обильное питье, энтеросорбенты (энтеросорбент СКН по 10 г 3 раза в сутки или карболонг по 5–10 г 3 раза в сутки в промежутках между приемами пищи или лечебных средств; полифепан в виде гранул или пасты по 1 столовой ложке 3–4 раза в день). При нормальном артериальном давлении можно назначить средства, повышающие диурез, если есть уверенность, что гидрохлортиазид или фуросемид не были причиной аллергической реакции или не вызовут перекрестную аллергию. Внутрь дают антигистаминные препараты, внутримышечно вводят 10% раствор глюконата кальция по 10 мл ежедневно или чередуя с 30% раствором тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно. Полезны внутривенные введения реопо-лиглюкина. При общих явлениях (повышение температуры тела, артралгии, затруднения дыхания) назначают кортикостероиды внутрь или парентерально. Дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но не менее 30–35 мг/сут в пересчете на преднизолон.
- При первых признаках анафилактического шока подкожно или внутримышечно вводят 0,3–0,5 мл 0,1% раствора адреналина (шприц с адреналином иметь наготове!). В тяжелых случаях вводят адреналин внутривенно медленно в изотоническом растворе глюкозы или хлорида натрия. Эуфиллин применяют внутривенно в дозе 5–10 мл 2,4% раствора (0,24–0,48 г) в 10–20 мл 20–40% раствора глюкозы в течение 4–6 мин или в 500 мл 5% раствора глюкозы капельно в течение 2 ч.
- При подозрении на возможность аллергической реакции избегать парентерального введения лекарств, особенно внутривенного.
- Лечение токсического эпидермолиза (синдрома Лайелла) направлено на поддержание водно-электролитного и белкового баланса в условиях реанимационного отделения. Внутривенно вводят до 2 л жидкости в сутки: реополиглюкин, плазму, альбумин, изотонический раствор хлорида натрия, 100–200 мл 1% раствора хлорида кальция, анаболические стероиды. Дозы глюкокортикоидов достигают 1000 мг/сут по преднизолону, вводят гепарин подкожно по 100–200 ЕД/кг ежедневно.
- Больной должен находиться под согревающим каркасом, 2–3 раза в сутки ему нужно менять нательное и постельное белье на стерильное, обрабатывать слизистые оболочки (фурацилин, перманганат калия,
- цинковые капли), смазывать эрозии водными растворами анилиновых

- *Лечение:*

- 1) прекращение поступления антигена;
- 2) обильное питье;
- 3) мочегонные и слабительные средства для удаления остатков аллергена;
- 4) антигистаминные – 1 таблетка 3 раза в день, каждую неделю смена препарата;
- 5) при тяжелой форме – большие дозы глюкокортикоидов (преднизолон по 20–30 мг/сут или через день с постепенным уменьшением суточной дозы после наступления улучшения, при синдроме Лайелла – 80–100 мг), плазмаферез;
- 6) дезинтоксикационная терапия: реополиглюкин через день по 400 мл, 30%-ного раствора тиосульфата натрия 10 мл ежедневно, гемодез 200 мл через день;
- 7) местно–взбалтываемые взвеси, индифферентные пасты, кремы.

- **Консультирование**
- Следует выяснить, какой медикамент послужил причиной токсикодермии. Необходимо отказаться от приема его в будущем. Пациентам нужно объяснить необходимость правильного хранения препаратов, соблюдения сроков их действия.