Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» министерства зравоохранения Российской Федерации

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф.

В.И. Прохоренкова

Зав. каф. д.м.н., доц. Карачева Ю.В.

**РЕФЕРАТ**

Токсикодермии. Синдром Лайелла.

Выполнил ординатор

2 года обучения

Филимонова Юлия Андреевна

Красноярск 2022

**СОДЕРЖАНИЕ**

1. Токсикодермии
	1. Этиология
	2. Патогенез
	3. Клиническая картина
	4. Диагностика
	5. Лечение
2. Синдром Лайелла
	1. Этиология
	2. Патогенез
	3. Клиническая картина
	4. Диагностика
	5. Течение и прогноз
	6. Лечение
3. Список литературы
4. **ТОКСИКОДЕРМИЯ**
	1. **. ЭТИОЛОГИЯ**

Токсикодермия, или токсико-аллергический дерматит, – острое воспаление кожных покровов, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием аллергизирующего, токсического или токсико-аллергического фактора, который попадает в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, при внутривенном, подкожном, внутримышечном введении. Таким образом, этиологический фактор действует не непосредственно на кожу, как при дерматитах, а проникает в нее гематогенным путем.

В последнее время проблема токсикодермии обострилась, что связано с расширяющимся внедрением бытовой химии, ухудшением экологической обстановки, появлением новых лекарственных препаратов. В этиологии токсикодермии главную роль играют экзогенные причины, реже – эндогенные. К экзогенным причинам относятся лекарственные препараты, пищевые продукты, производственные и бытовые химические вещества, попадающие в организм через пищеварительные и дыхательные пути. Кроме того, лекарственные препараты могут вызывать токсикодермию при любом способе их введения: внутривенном, внутримышечном, подкожном, а также в результате всасывания через кожу при наружном применении. Эндогенные причины – это аутоинтоксикации необычными продуктами обмена, появляющимися в организме вследствие нарушения функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек, щитовидной железы; новообразований, болезней обмена, глистных инвазий.

**1.2. ПАТОГЕНЕЗ**

Основу патогенеза токсикодермии составляет аллергическая реакция. В большинстве случаев речь идет о лекарственной токсикодермии. Лекарственная токсикодермия является проявлением сенсибилизирующего действия медикамента. В ее патогенезе часто сочетаются токсический и аллергический компоненты, что и обусловливает развитие характерных для лекарственной болезни многообразных поражений кожи, слизистых оболочек, нервной и сосудистой систем, внутренних органов. Причиной развития токсикодермии могут быть самые разные препараты: антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты, амидопирин, галоиды, транквилизаторы, вакцины и сыворотки, витамины, препараты органического мышьяка, йод, аминазин, АКТГ, соединения хинина и многие другие. Известны даже случаи развития токсикодермии к антигистаминным препаратам и кортикостероидам. Лекарственные токсикодермии наблюдаются у 2–3% госпитализированных больных и составляют 19% всех осложнений медикаментозного лечения. Риск возникновения токсикодермии считают высоким (3 – 5%) при лечении пенициллинами, карбамазепином, аллопуринолом, препаратами золота; средним при лечении сульфаниламидами, пероральными сахароснижающими средствами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными (НПВС), изониазидом, хлорамфениколом, эритромицином, стрептомицином; низким при лечении барбитуратами, бензодиазепинами, фенотиазинами, тетрациклинами.

Токсическая реакция может быть вызвана употреблением недоброкачественной пищи, а также попаданием в организм мышьяка, ртути. Причиной токсикодермии может быть идиосинкразия к какому-либо веществу. Токсикодермии могут быть вызваны некоторыми аллергенными пищевыми продуктами. К ним относятся: яйца, мед, орехи, клубника, цитрусовые, шоколад, кофе, чеснок, многие специи, копчености, маринады, морепродукты и т.д. Среди факторов бытовой химии нужно выделить стиральные порошки, моющие средства, краски, лаки, растворители, бензин, керосин, инсектициды, красители для мехов и одежды (особенно содержащие урсол), синтетические полимерные соединения, эпоксидные смолы и др.

**Иммунные механизмы лекарственной токсикодермии**

**1*. Аллергические реакции немедленного типа.*** *Опосредуются* IgE. Антиген – лекарственное средство. Взаимодействие препарата с IgE приводит к выбросу гистамина, простагландинов и других веществ из тучных клеток. Проявления: крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

**2. *Цитотоксические аллергические реакции****.* Лекарственное средство (антиген) фиксировано на клеточной мембране. При комплементопосредованной цитотоксичности связывание препарата (пенициллины; цефалоспорины; сульфаниламиды; рифампицин) с цитотоксическим антителом приводит к активации комплемента и лизису тромбоцитов и лейкоцитов. При антителозависимой клеточной цитотоксичности соединения антитела с препаратом (хинин, хинидин, салициламид, изониазид, хлорпромазин, препатары, содержащие сульфаниламидную группу) активирует лизис клеток или их фагоцитоз.

3**. *Иммунокомплексные аллергические реакции****.* Лекарственное средство (антиген) в кровотоке образует иммунные комплексы с антителами, которые откладываются в стенках мелких сосудов, активируют комплемент и миграцию нейтрофилов. Таков патогенез сывороточной болезни. Латентный период реакции – 5 – 7 сут. Проявления: васкулит, крапивница, артрит, нефрит, альвеолит.

***4. Аллергические реакции замедленного типа*** опосредуются Т-лимфоцитами. Антиген – лекарственное средство. Сенсибилизированные лимфоциты после связывания с антигеном высвобождают цитокины, запускающие воспалительную реакцию. По этому механизму может развиваться лекарственная сыпь.

**Неиммунные механизмы лекарственной токсикодермии**

***1. Наследственная недостаточность ферментов*** (идиосинкразия в узком смысле слова).

***2. Кумуляция*** (например, меланоз при лечении препаратами золота или амиодароном).

***3. Местное раздражающее действие препарата.***

**4. Индивидуальная непереносимость препарата (**идиосинкразия в широком смысле слова).

***5. Комбинированное действие препарата и ультрафиолетового излучения*** (фототоксические реакции). Возможно также развитие иммунных фотоаллергических реакций.

**1.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Токсикодермия в большинстве случаев возникает остро и характеризуется распространенными, диссеминированными, симметричными и мономорфными сыпями, состоящими из пятнистых, папулезных, узловатых, везикулезных, буллезных, пустулезных и папулопустулезных зудящих элементов. В процесс могут вовлекаться слизистые оболочки.

Среди пятнистых токсикодермий можно выделить: гиперемические, геморрагические (пурпура) и пигментные (токсическая меланодермия от мышьяка, метациклина, углеводородов нефти или каменного угля). Пятна гиперемии могут располагаться изолированно друг от друга (розеолезная токсикодермия) или сливаться, образуя обширные участки гиперемии, доходя порой до универсального поражения кожи (эритродермия). Высыпания могут носить кольцевидный характер. При разрешении нередко наблюдается шелушение, в случае поражения ладоней и подошв возможно полное отторжение рогового слоя. При возникновении шелушения только в центре розеолезных пятен клиническая картина напоминает розовый лишай Жибера. Выраженный зуд, связь с приемом лекарственного препарата или недоброкачественного продукта, обильные высыпания на конечностях, наличие высыпаний на лице, рецидивы заболевания – все эти симптомы характерны для токсикодермии.

Для папулезных токсикодермий характерно диссеминированное поражение. Появляется сыпь из плоских полигональных папул, напоминающих красный плоский лишай, ее появление может быть вызвано длительным приемом хингамина, хинина, фенотиазинов, ПАСК, стрептомицина, тетрациклина, препаратов йода, ртути и т.д.

Узловатые токсикодермии характеризуются образованием болезненных островоспалительных узлов, слегка возвышающихся над уровнем кожи, имеющих расплывчатые очертания (острая узловатая эритема).

При везикулезных токсикодермиях сыпь состоит из крупных везикул, окаймленных узким венчиком гиперемии. Процесс диссеминированный. Возможны ограниченные проявления везикулезной токсикодермии в области ладоней и подошв (в виде дисгидротических пузырьков).

Пустулезные токсикодермии обычно связаны с воздействием препаратов галогенов. В их развитии играют определенную роль и находящиеся в сально-волосяном аппарате стафилококки, активизирующиеся под влиянием перечисленных препаратов. Эти вещества выделяются из организма с кожным салом, поэтому проявления токсикодермии сильнее выражены на участках, более богатых сальными железами (грудь, лицо, верхняя часть спины). Сыпь состоит из пустул или угрей (бромистые угри, йодистые угри). Причиной развития угревой токсикодермии могут быть витамины В6, В12, изониазид, барбитураты, стероиды, литий.

Среди буллезных токсикодермий выделяют локализованную и диссеминированную формы. Локализованная форма появляется на ограниченном участке и называется фиксированной. Фиксированная токсикодермия характеризуется появлением одного или нескольких округлой формы пятен, диаметр их достигает 2 – 3 см, через несколько дней они приобретают синюшный, а затем коричневый оттенок. В центре некоторых пятен образуется пузырь. Излюбленная локализация фиксированной токсикодермии – половые органы и слизистая оболочка полости рта, также высыпания могут локализоваться на других участках кожи. При появлении высыпаний на слизистой рта пузыри быстро вскрываются, образуя эрозии. Фиксированная токсикодермия развивается в результате приема сульфаниламидов, барбитуратов, салицилатов, антибиотиков, хлоралгидрата, мышьяка и других препаратов. При каждом повторном приеме соответствующего препарата процесс рецидивирует на тех же местах, все более усиливая пигментацию, и постепенно распространяется на другие участки кожного покрова. Если прием препарата прекращен, то в течение 7 – 10 дней процесс разрешается, в случае рецидивов процесс может протекать более длительно. Клиническая картина распространенной буллезной токсикодермии может иметь сходство с проявлениями многоформной экссудативной эритемы. В пользу последней свидетельствуют: преимущественное поражение тыльной поверхности кистей и стоп, невыраженный зуд, сезонность рецидивов (весна и осень), общие катаральные явления, отсутствие связи с приемом медикаментов.

Тяжелейшая форма многоформной экссудативной эритемы – синдром Стивенса-Джонсона – обычно начинается внезапно и остро, с высокой температурой. На конъюнктиве век образуются ложные пленки, желтые или бело-желтые, которые можно полностью снять. Они могут занимать конъюнктиву глазного яблока и роговицу. Исчезают в течение 3 – 6 нед. В осложненных случаях остаются рубцы конъюнктивы и бельмо роговицы. Почти одновременно с изменениями конъюнктивы на коже появляются эритематозные пятна, пузыри или бугорки, отек и кровянисто-серозный экссудат на губах, слизистой оболочке рта до небной дуги с множественными пленками, со зловонным гнойным отделяемым изо рта, наружных половых органов.

При тяжелом течении токсикодермии из общих симптомов могут наблюдаться функциональные нарушения со стороны нервной системы (раздражительность, сменяющаяся депрессивным состоянием, бессонница, эмоциональная лабильность и др.), повышение температуры, сопровождающееся общим недомоганием, разбитостью, преходящими артралгиями, симптомами поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе и мелких сосудов (что обусловливает развитие геморрагического компонента), а также печени и почек (лекарственная болезнь). Субъективные симптомы в основном сводятся к ощущению зуда, жжения и болезненности кожи пораженных участков.

Помимо перечисленных, встречаются и другие, более редкие формы токсикодермий. Такие лекарственные препараты, как сульфаниламиды, антибиотики, антикоагулянты, барбитураты, салицилаты могут вызывать аллергический васкулит. Мышьяк при длительном применении может способствовать появлению токсикодермии в виде гиперкератоза ладоней и подошв. Бром и йод вызывают бромодерму и йододерму, которые характеризуются появлением мягких бляшек синюшно-красного цвета, покрытых гнойными корками, после их удаления обнажается папилломатозная поверхность инфильтрата.

Течение лекарственной токсикодермии при условии быстрой отмены препарата обычно непродолжительное. Однако в случае поражения сердечно-сосудистой системы и внутренних органов прогноз может быть неблагоприятным. По серьезности прогноза и трудности диагностики на первом месте среди поражений внутренних органов стоит аллергический миокардит. Иногда лекарственная аллергическая реакция проявляется в виде медикаментозного люпоидного синдрома, похожего на системную красную волчанку, но быстро разрешающегося после прекращения действия лекарственного препарата. Течение токсикодермий, вызванных экзогенными причинами, обычно острое. Токсикодермии эндогенного происхождения чаще протекают хронически.

**1.4. ДИАГНОСТИКА**

Установить причину токсикодермии нелегко, а зачастую невозможно. Дифференциально-диагностическое значение имеет наличие симптомов поражения внутренних органов, нервной системы, сосудов при лекарственной токсикодермии. Дифференцировать буллезную токсикодермию на половых органах (в эрозивной стадии) следует от твердого шанкра, генитального герпеса, эрозивного баланопостита; розеолезную, папулезную, пустулезную токсикодермии – от соответствующих сифилидов вторичного периода сифилиса. Розеолезные проявления необходимо также дифференцировать от сыпи при краснухе, кори, скарлатине; буллезную форму отличать от ветряной оспы, пустулезную – от пиодермии.

При диагностике лекарственной токсикодермии исключают все другие причины сыпи, в частности, инфекционные. Сделать это не всегда просто: сыпь при вирусной инфекции бывает неотличима от сыпи, вызванной каким-либо препаратом, назначенным до лечения этой инфекции. Оценивают время, которое прошло от начала лечения препаратом до появления симптомов и эффект отмены препарата (есть ли улучшение). Выясняют, отмечались ли ранее подобные реакции на данный препарат.

Для подтверждения причинной роли подозреваемого фактора применяют различные диагностические пробы, в том числе кожные. Более убедительные результаты дают провокационные пробы, при которых введение этиологического фактора осуществляют тем же путем, каким осуществлялся прием препарата, вызвавшего токсикодермию. Так, если токсикодермия возникла при приеме препарата внутрь, то и пробу надо проводить перорально, назначая минимальную терапевтическую дозу препарата. Проба считается положительной при развитии рецидива токсикодермии. Кожные пробы с этим же веществом могут быть отрицательными. При фиксированной токсикодермии положительными могут быть только тесты, проводимые на месте разрешившихся очагов. Провокационные пробы требуют соблюдения особой осторожности, их не следует проводить у пациентов, перенесших тяжелую форму токсикодермии.

Существуют диагностические пробы, проводимые вне организма человека, также позволяющие подтвердить этиологический фактор: реакция агломерации лейкоцитов по Флеку, тест дегрануляции базофилов по Шелли, реакция бласттрансформации лимфоцитов, тромбоцитарные реакции, гемолитические тесты и др. Эти пробы основаны на реакции клеток крови больного с тем химическим веществом, которое вызвало сенсибилизацию. Возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные реакции.

**1.5. ЛЕЧЕНИЕ**

Важнейшее условие лечения токсикодермии – прерывание воздействия этиологического фактора (отменяют назначенные лекарства, освобождают от работы, связанной с воздействием профессиональных вредностей, исключают контакт с бытовой химией, назначают гипоаллергенную диету). Для ускоренного выведения токсических веществ из организма назначают мочегонные средства, слабительные; проводят восстановление функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек при токсикодермиях эндогенного происхождения. Возможно внутривенное введение поливидона, а также проведение плазмафереза, гемосорбции.

Больных с токсикодермией, сопровождающейся повышением температуры тела и явлениями общей интоксикации, лучше госпитализировать.

В качестве десенсибилизирующих препаратов применяют растворы глюконата кальция, тиосульфата натрия внутривенно. Более эффективно чередование двух препаратов через день. Обязательно назначение антигистаминных средств. В более тяжелых случаях препараты вводят парентерально.

Желательно проводить энтеросорбцию (активированный уголь и др. сорбенты). Для улучшения работы желудочно-кишечного тракта назначают ферменты и эубиотики (бифидум-, коли-, лактобактерин).

Наружное лечение обычно проводят противозудными болтушками, кортикостероидными мазями (бетаметазон, флуметазон, будезонид и др.), кремами и аэрозолями. При тяжелой токсикодермии назначают кортикостероидные препараты внутрь и внутривенно (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон).

**2. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА**

**2.1. ЭТИОЛОГИЯ**

Токсико-аллергический буллезный эпидермальный некролиз или синдром Лайелла является тяжелейшей формой медикаментозной токсикодермии, описан Лайеллом в 1956 г. СЛ развивается как реакция на сочетанное воздействие токсических, лекарственных и инфекционных агентов, возникающая на фоне высокой степени гиперчувствительности организма.

Чаще всего причинами Синдрома Лайелла являются лекарственные средства: сульфаниламидные препараты, антибиотики (эритромицин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин и др.), барбитураты, анальгетики (фенилбутазон, салицилаты, парацетамол, пироксикам, диклофенак, цефалоспорины, фторхинолоны и др. Другими причинами Синдрома Лайелла могут быть интоксикации химическими веществами или испорченными пищевыми продуктами.

**2.2. ПАТОГЕНЕЗ**

Основа патогенеза Синдрома Лайелла – аллергическая реакция. Как правило, у пациентов в анамнезе отмечается гиперчувствительность к каким-либо препаратам или веществам. Часто развитию заболевания предшествует острый инфекционный процесс, по поводу которого и принимается препарат, вызывающий в последствии острый эпидермальный некролиз. Иммунные механизмы включают цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки эпидермиса. Наблюдается инфильтрация эпидермиса активированными лимфоцитами и макрофагами, выделяющими цитокины, которые вызывают гибель клеток, лихорадку и другие проявления.

**2.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина: заболевание развивается через несколько часов или дней после первого приема препарата (от 1 дня до 3 нед). Иногда наблюдается продромальный период в виде лихорадки, слабости, головной боли, боли в мышцах, болезненности кожи, жжения или зуда конъюнктивы. Внезапно поднимается температура до 39 – 40°С, появляется сыпь пятнистого и/или петехиального характера, могут наблюдаться уртикарии или пузыри, часто высыпания напоминают многоформную экссудативную эритему. Нередко первые высыпания появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, гениталий и глаз. В течение нескольких дней развивается болезненная эритродермия, на фоне которой начинает происходить отслоение эпидермиса. Наблюдается симптом “смоченного белья”, когда при прикосновении к коже она начинает сморщиваться, легко оттягивается и затем отторгается с образованием болезненных эрозий. Иногда появляются пузыри с дряблыми покрышками. При легком надавливании на них площадь последних увеличивается. Отмечается положительный симптом Никольского (при потирании внешне здоровой ожи на соседних с высыпаниями участках появляются эрозии). Больные жалуются на резкую болезненность кожи, жжение, повышенную чувствительность, парестезии.

В последующем происходит резкое ухудшение общего состояния. Держится высокая температура, отмечаются сильные головные боли, сонливость или тревожность, возможна прострация; наблюдаются симптомы обезвоживания – сильная жажда, сухость слизистой полости рта; а также кровообращение вследствие сгущения крови. Глотание затруднено из-за болезненности, пациенты отказываются от еды. Нарушается функция почек (острый канальцевый некроз), мочеиспускание болезненно. Возможны изъязвления слизистой трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта.

**2.4. ДИАГНОСТИКА**

В начале заболевания дифференциальный диагноз проводят с многоформной экссудативной эритемой, скарлатиной, фототоксическими реакциями, пятнисто-папулезными токсикодермиями, реакцией “трансплантат против хозяина”. Поздние проявления синдрома Лайелла необходимо дифференцировать от термических ожогов, эксфолиативной эритродермии, синдрома Стивенса – Джонсона, острой фебрильной пузырчатки. До развития некролиза эпидермиса правильный диагноз поставить трудно. Важным диагностическим признаком является появление резкой болезненности как высыпаний, так и здоровой кожи.

В общем анализе крови отмечаются анемия, лимфопения, иногда эозинофилия. Возникновение нейтропении является плохим прогностическим признаком. Может наблюдаться увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов (до 16 – 55%) и токсическая зернистость.

При патоморфологическом исследовании обнаруживается вакуолизация и некроз кератиноцитов базального слоя, некроз отдельных клеток в толще эпидермиса. Акантолиз приводит к отслойке верхних слоев эпидермиса. В дерме отмечается отек, полиморфные периваскулярные инфильтраты. Для исключения других заболеваний, сопровождающихся образованием пузырей, применяют иммунофлюоресцентное исследование.

**2.5. ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

Заболевание прогрессирует в течение первых 3 сут. Далее течение во многом сходно с течением ожоговой болезни. Прогноз зависит от распространенности некроза. Чем больше площадь поражения, тем выше потери жидкости через кожу и сильнее электролитные нарушения. Частыми осложнениями бывают почечная недостаточность, бактериальные инфекции и сепсис. Может развиться кахексия (из-за усиленного катаболизма), диффузная интерстициальная пневмония.

Летальность при синдроме Лайелла достигает 30%, чаще погибают пожилые пациенты. Причинами смерти являются сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, водно-электролитные нарушения. У перенесших синдром Лайелла повторное назначение того же препарата вызывает рецидив, реакция развивается быстрее и по тяжести значительно превосходит первую.

**2.6. ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение. Основой специализированной и комбинированной терапии ТЭН являются кортикостероидные гормоны ( метилпреднизолон ,предпнизолон, дексаметазон, триамсинолон), назначаемые в зависимости от тяжести процесса и обширности поражения в дозе от 250-500 мг до 1 г в первые 7 днеё заболевания, с последующим снижением дозы. Попытки ведения больных без назначения кортикостероидов или с применением малых доз кончались, как правило, летальным исходом. В последнее время наряду с обычной гипосенсибилизирующей терапией (антигистаминные средства, препараты кальция, аскорбиновая кислота) применяется гемодез.

Массивная терапия кортикостсроидными гормонами, обширные раневые поверхности, являющиеся "входными воротами" для гнойной инфекции, развитие гипостатической пневмонии, активизация очагов латентной инфекции заставляют включать в терапию антибактериальные препараты (преимущественно цефалоспорины в суточной дозе 2-4 г).

Огромную роль в лечении больных играют наружная терапия и тщательный уход за кожей и слизистыми оболочками. Применение кератопластических эмульсий, мазей с добавлением противомикробиых средств в сочетании с маслом облепихи, шиповника, витамином А, ежедневные перевязки, обработка эрозивно-язвенных поверхностей растворами анилиновых красителей служат эффективным средством восстановления поврежденных кожных покровов и слизистых оболочек. Для лечения поражений слизистой оболочки ротовой полости при синдроме Лайела применяются вяжущие, дезинфицирующие и обезболивающие средства - настой ромашки, растворы борной кислоты, перманганата калия и нитрофураны. Иногда пораженные участки слизистой рта смазывают новокаином, тетраборатом натрия. Местно назначают 5 % дерматоловую мазь. Для глаз используют промывания раствором борной кислоты, цинковые капли, гидрокортизоновую мазь или капли.

Пациент должен находиться в теплой палате, оснащенной бактерицидными лампами. Необходимо 2 – 3 раза в сутки менять нательное и постельное белье (стерильное), вместо повязок лучше применять марлевые “рубашки”, перед перевязками необходимо назначать анальгетики. Некротизированные участки кожи удаляют.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1) Большая медицинская энциклопедия.-М.: АСТ.-2007.-734 с.

2) Газета «Здоровье» №21 за ноябрь 2007, стр. 39, статья «Новое в лечении аллергических дерматитов», Ю.В. Андрашко, д.м.н., профессор.

3) Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей в 4-х т.- Т. 2/Под. ред. Ю.К. Скрипкина.-М.: «Медицина».-1995.-544 с.

4) Справочник Видаль.-М.: «АстраФармСервис».-2008.-1696 с.