ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В.И. Прохоренкова

Зав. Кафедрой:

д.м.н.,проф. Карачева Юлия Викторовна

Реферат

Многоформная экссудативная эритема

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения

Шостак Татьяна Евгеньевна

Проверила:

д.м.н.,проф. Карачева Юлия Викторовна

Красноярск 2019

**Оглавление**

1. Введение
2. История
3. Эпидемиология
4. Клиническая картина.
	1. Первичные кожные поражения
	2. Поражения слизистых оболочек
	3. Общие симптомы
5. Гистопатология
6. Лечение
7. Список литературы

**Введение.**

Многоформная эритема (МЭ) – это острое самоизлечивающееся заболевание кожи, характеризующееся внезапным появлением симметричных фиксированных красных узелков, часть которых превращается в типичные и/или изредка «атипичные» узелковые мишеневидные элементы. Эта сыпь часто вызывается инфекцией, особенно вирусом простого герпеса. Различают две формы МЭ – большая и малая многоформная экссудативные эритемы. Обе имеют характерным признаком одинаковый тип первичных поражений (мишени), но различаются присутствием или отсутствием поражения слизистой оболочки и общими симптомами. У подавляющего большинства больных клинически МЭ можно отличить от синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла, основываясь на типе первичных поражений кожи и их распределении.
**История**.

МЭ впервые описал австрийский дерматолог Фердинанд фон Гебра в 1860 г. Заболевание, которое он описал, было легким с внезапным возникновением сотен красных узелков. Путем ежедневного наблюдения фон Гебра зарегистрировал те самые первоначальные узелки, преобразуемые в поражения с концентрическими зонами изменения цвета, которым он дал имя «мишеневидные элементы». Однако фон Гебра не описал ни продромального периода, ни поражений слизистых оболочек. Он установил, что это состояние было рецидивирующим, и упомянул «ежегодный тип», который рецидивировал каждую осень.
Позже МЭ подразделил на большую и малую формы Бернард Томас в 1950 г. Томас считал, что болезнь фон Гебры является малой формой МЭ, а тяжелый некроз слизистых оболочек с кожными высыпаниями, подобными МЭ, – большой формой заболевания. С 1950 г. много путаницы создалось вокруг определения МЭ, отчасти потому, что некоторые авторы, особенно в США, констатировали, что большая форма МЭ включает синдром Стивенса–Джонсона. Однако современные исследования прояснили ситуацию, обеспечив вескими доказательствами, что термин «малая форма МЭ» следует сохранить за болезнью фон Гебры, а термин «большая форма МЭ» следует использовать для МЭ, связанной с поражениями слизистых оболочек и общими симптомами, но не для описания синдрома Стивенса–Джонсона, т.к. последний и большая форма МЭ являются отдельными клиническими заболеваниями.
**Эпидемиология**.

МЭ преимущественно наблюдают у молодых людей и весьма редко в детском возрасте. Приблизительно 20% всех случаев МЭ встречается в детстве. Имеется небольшое преобладание лиц мужского пола, но без расовых различий. Точный уровень заболеваемости МЭ неизвестен.
Патогенез. Современное понимание предполагает, что МЭ наиболее вероятно и у большинства больных является кожно-слизистым проявлением особой, направленной на кожу иммунной реакции, которая наблюдается в условиях инфекции у предрасположенных лиц. Вирус простого герпеса, несомненно, является самым частым связанным инфекционным фактором, а Mycoplasma pneumoniae, Histoplasma capsulatum и Parapoxvirus можно наблюдать реже. Сообщалось, что МЭ, связанная с гистоплазмозом, встречается чаще у больных с сопутствующей узловатой эритемой. В настоящее время данные за вирус Эпштейна–Барра как пусковой фактор неполны. Реже МЭ связана с лекарствами или системными заболеваниями. Однако необходимо учитывать возможность синдрома Стивенса–Джонсона, генерализованной фиксированной эритемы, высыпания при полиморфной лекарственной экзантеме или крапивнице, если предполагаемым диагнозом является лекарственно-индуцированная МЭ. Стоит отметить, что несколько физических факторов, например травма, холод, ультрафиолет и электронное излучение высокого напряжения, описаны как пусковые факторы МЭ, связанной с инфекциями, лекарствами или системными заболеваниями.
В настоящее время не существует четко определенной генетической предрасположенности для развития МЭ. Несколько небольших исследований связи антигенов HLA обнаружили различные ассоциации: HLA-DQw3, DRw53 и Aw33. Эти HLA-ассоциации отличаются от ассоциаций, описываемых для синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН.
Целый ряд местных продуктов, по сообщениям, связан с МЭ. Этот перечень включает противоинфекционные средства (хлорамфеникол, эконазол, линкомицин, неомицин, сульфаниламиды), консерванты (формальдегид, этилендиамин), сенсибилизаторы (динитрохлорбензол, дифенилциклопропанон), отдушки (перуанский бальзам), кетопрофен и местные кортикостероиды (будесонид, триамцинолона ацетонид).
Вирус простого герпеса. У большинства детей и взрослых с МЭ это заболевание вызывается ВПГ 1-го и 2-го типов. Предшествующий простой герпес губ отмечается приблизительно у 50% лиц с МЭ. Простой герпес губ может предшествовать началу поражений кожи, наблюдаться одновременно или быть явным после того, как мишеневидные элементы МЭ уже появились. Чаще всего герпес губ предшествует мишеневидным поражениям МЭ за 3–14 дней. Предполагается, что большинство случаев у детей и молодых людей обусловлено ВПГ 1-го типа, но сообщалось о подтвержденных случаях ВПГ 2-го типа у подростков и молодых людей.
Бóльшая часть наших современных знаний относительно МЭ связана с исследованием герпес-ассоциированной (ГА) МЭ. В пределах пораженного эпидермиса обнаружены не только кодированные ВПГ белки, но и ДНК ВПГ можно выявить в начальных красных узелках или внешней зоне мишеневидных элементов у 80% лиц с МЭ. Присутствие фрагментов ДНК ВПГ (чаще всего составленных из последовательностей, которые кодируют его ДНК-полимеразу) в пределах кожных поражений, а также экспрессия кодируемых вирусом антигенов на кератиноцитах может истолковываться как доказательство в пользу репликации ВПГ в пределах участков пораженной кожи. Однако репликация должна быть на низком уровне, т.к. обычно ВПГ невозможно культивировать из поражений МЭ.
Считается, что воспаление в поражениях кожи является частью ВПГ-специфичного ответа хозяина. Лица с ГАМЭ имеют нормальный иммунитет к ВПГ, но, возможно, у них есть препятствие для удаления этого вируса из инфицированных клеток; в участках пораженной кожи ДНК ВПГ может сохраняться в течение 3 мес., даже после того, как поражение уже зажило. Развитие кожных поражений запускается последовательностями ДНК ВПГ в коже и рекрутированием вирус-специфичных клеток Т-хелперов 1-го типа, которые вырабатывают γ-интерферон в ответ на вирусные антигены в коже. Считается, что за этим следует «аутоиммунный» ответ, возникающий в результате рекрутирования Т-клеток, которые отвечают на аутоантигены, высвобождаемые лизированными/апоптозными, содержащими вирусный антиген, клетками. Совсем недавно было продемонстрировано, что описанные выше фрагменты ДНК ВПГ транспортируются предшественниками клеток Лангерганса CD-34 периферической крови в места, предшествующие каждому высыпанию, где будут развиваться поражения кожи МЭ.
**Клиническая картина.**

 Из-за определенной степени клинического сходства почти до последнего времени считалось, что большая и малая форма МЭ, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла являются частью спектра одного заболевания. Однако, как обсуждалось ранее, в настоящее время имеется веское доказательство в пользу того, что МЭ является заболеванием, отличным от синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла на нескольких уровнях – клиническом, прогностическом и этиологическом. Клинические критерии позволяют отличать обе формы МЭ от синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла у подавляющего большинства больных. Этими клиническими критериями являются, как следует ниже:
1. тип первичного поражения кожи;
2. распределение поражений кожи (топография);
3. присутствие или отсутствие явных поражений слизистых оболочек;
4. присутствие или отсутствие общих симптомов.
**Первичные кожные поражения**.

Характерным первичным кожным поражением МЭ является типичный мишеневидный элемент. Последний имеет размер менее 3 см в диаметре, обладает правильными округлыми очертаниями и хорошо очерченным краем и состоит по крайней мере из трех отчетливых зон, например из двух концентрических колец изменения цвета, окружающих центральную круговую зону, которая имеет признаки повреждения эпидермиса в форме формирования пузыря или корки. Такой типичный мишеневидный элемент иногда называют «поражением-радужкой» из-за его радугоподобного внешнего вида.
Начальные мишеневидные элементы часто имеют центральную темную и красную наружную зоны, но могут развиваться в три зоны изменения цвета. Каждое концентрическое кольцо в пределах мишеневидного элемента, вероятнее всего, представляет собой результат того же самого продолжающегося патологического процесса. Это может объяснить, почему некоторые пациенты имеют только ограниченное количество полностью развитых типичных мишеней среди целого ряда мишеневидных элементов, которые еще не типичны или не полностью развиты, в то время как у других все эти поражения находятся на той же самой стадии развития, создавая, таким образом, мономорфное клиническое проявление. С учетом возможности того, что может присутствовать только немного типичных мишеневидных элементов, очень важен полный осмотр кожи.
При МЭ возвышающиеся атипичные узелковые мишеневидные элементы могут либо сопровождать типичные мишеневидные элементы, либо составлять первичное кожное поражение. Эти особые поражения определяются как округлые, отечные, пальпируемые и напоминающие МЭ, но только с двумя зонами и/или плохо ограниченным краем. Их необходимо отличать от плоских (пятнистых) атипичных мишеней, которые наблюдаются при синдроме Стивенса–Джонсона и ТЭН, но не при МЭ. Последние определяются как округлые поражения, которые также напоминают МЭ, но только с двумя зонами/или плохо ограниченным краем, а также являются непальпируемыми (с исключением возможного центрального пузырька или пузыря).
Распределение кожных поражений. Хотя существуют значительные колебания у разных индивидуумов, обычно присутствуют многочисленные поражения. Вообще поражения МЭ развиваются преимущественно на конечностях и лице; мишеневидные элементы, так же как и все высыпания МЭ, предпочитают верхние конечности. Тыльная поверхность кистей и предплечья является наиболее часто поражаемым местом, но ладони, шея, лицо и туловище также являются распространенными локализациями. Поражение голеней наблюдается реже. Также элементы МЭ могут появляться в пределах участков солнечных ожогов. Кроме того, высыпания имеют тенденцию группироваться, особенно на локтях и коленях. Может наблюдаться феномен Кебнера, причем мишеневидные элементы появляются на участках повреждения кожи, например при расчесах или как эритема и отек проксимальных ногтевых валиков в местах хронической самотравмы. Это повреждение должно предшествовать началу высыпания МЭ, т.к. феномен Кебнера не может проявляться, когда поражения МЭ уже появились.
**Поражения слизистых оболочек**.

Тяжелое поражение слизистой оболочки является характерным признаком большой формы МЭ. Поражение слизистой обычно отсутствует при малой форме МЭ, а когда присутствует, поражений немного по числу и они умеренно-симптоматичны. Первичные поражения слизистой везикулобуллезны и быстро превращаются в болезненные эрозии, которые поражают слизистую губ и щек, а также слизистые глаз и половых органов. На губах эрозии быстро покрываются болезненными корками. Эрозии аногенитальной слизистой часто протяженные и полициклические с влажным основанием.
**Общие симптомы.**

 Общие симптомы почти всегда имеются при большой форме МЭ и отсутствуют или ограничены при малой. При большой форме МЭ этими общими симптомами, которые обычно предшествуют поражениям кожи или сопровождают их, являются лихорадка и слабость различных степеней. Артралгии с отеком сустава иногда описывали так же, как поражение легких, подобное атипичной пневмонии. Является ли последняя легочным проявлением МЭ, выбирая из одной из связанных инфекций, например Mycoplasma pneumoniae, неясно. Почечные, печеночные или гематологические нарушения в контексте большой формы МЭ редки.
Объединив эти четыре клинических критерия, можно сделать разграничение между большой, малой формой МЭ и синдромом Стивенса–Джонсона

**Гистопатология**.

МЭ является клинико-патологическим, а не только гистологическим диагнозом. Гистологические данные характерны, но неспецифичны и используются только для исключения заболеваний в дифференциальном диагнозе, например красной волчанки и васкулита. При МЭ кератиноциты являются мишенью воспалительного повреждения, а апоптоз отдельных кератиноцитов является самой ранней патологической находкой. По мере того, как развивается процесс, наблюдаются спонгиоз и фокальная вакуольная дегенерация базальных кератиноцитов. Видны также поверхностный дермальный отек и околососудистые инфильтраты мононуклеарных лейкоцитов и Т-лимфоцитов. Иммуно­флуоресцентные данные неспецифичны. Описаны гранулярные депозиты JgM и C3 вокруг поверхностных кровеносных сосудов и локально в эпидермально-дермальном соединении. Специфические антигены ВПГ выявлены в кератиноцитах иммунофлуоресценцией, геномная ДНК ВПГ установлена амплификацией ДНК-образцов биопсии кожи.
По сравнению с синдромом Стивенса–Джонсона компонент дермального воспаления более заметен при МЭ, а компонент эпидермального некролиза более изолирован. При МЭ не наблюдаются большие пласты эпидермального некроза.
Дифференциальный диагноз. Многие специалисты (недерматологи) осуществляют гипердиагностику МЭ, относя лиц с крапивницей в категорию МЭ. Необходимо строго соблюдать клинические критерии Brice и соавт. для разграничения МЭ от крапивницы

**Лечение**.

Варианты терапии включают в себя общее и местное лечение острого заболевания, а также профилактические мероприятия при рецидивирующем течении. Местное лечение состоит из местных антисептиков для эрозированных кожных поражений и антисептических/антигистаминных полосканий и местных анестезирующих растворов при поражении полости рта. Назначение местных глазных средств должно осуществляться в сотрудничестве с окулистом.
Не существует двойных слепых или открытых исследований общих методов лечения для острого эпизода МЭ. Когда пусковой фактор возможно выявить (например, ВПГ или Mycoplasma pneumoniae), следует начать специфическое лечение; в случае ВПГ это будет супрессивная терапия. В большинстве случаев МЭ, особенно малой формы, обычно бывает достаточно симптоматического лечения, легкие случаи не лечат. Антигистаминные средства внутрь в течение 3–4 дней могут уменьшить жжение и зуд кожи.
Больные с множественными мишеневидными элементами и тяжелой формой МЭ с функциональными нарушениями быстро отвечают на 1–3-недельный курс преднизолона. Преднизолон (0,5–1,0 мг/кг) продолжают принимать до достижения контроля (устранения или облегчения симптомов заболевания – прим. переводчика). Вторым вариантом системного лечения глюкокортикоидами является пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 3-х последовательных дней. Лечение с помощью преднизолона может успешно оборвать рецидив.
Ацикловир, применяемый непрерывно по 400 мг 2 раза/сут., предупреждает ГАМЭ во многих случаях. ГАМЭ не предупреждается, если ацикловир назначается после того, как рецидив простого герпеса очевиден, и не имеет никакой пользы после того, как МЭ развилась. Ацикловир использовался некоторыми пациентами непрерывно в течение многих лет без каких-либо явных побочных эффектов.
Больные рецидивирующей МЭ должны получать ацикловир (где ВПГ не является явным пусковым фактором) в течение 6 мес. Валацикловир и фамцикловир всасываются лучше, чем ацикловир, и могут использоваться у больных, которые не отвечают на ацикловир. Если эти способы лечения не имеют успеха, можно попробовать дапсон или антималярийные средства. Азатиоприн успешно использовали у пациентов с тяжелым заболеванием, у которых все другие способы лечения не дали успеха. Ответ на лечение был дозозависимым (100–150 мг/сут.). После прерывания лечения наблюдались рецидивы.

Список литературы:

1. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я. Кожные и венерические болезни.- М.: Медицина,1987.

2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных многоформной экссудативной эритемой. – 2013

3. Многоформная экссудативная эритема, клинические, иммунологические и терапевтические особенности/ О.Л. Иванов, М.В. Халдина// Лечащий врач. – 2003

4. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы/ Григорьев Д.В.// Русский медицинский журнал. - 2013 -