Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., доцент Карачева Ю.В.

Преподаватель: д,м,н, доцент Карачева Ю.В.

**Реферат**

**По теме: «**Токсикодермия»

Выполнила: ординатор 213 группы,

специальности: дерматовенерология

Лушникова Мария Васильевна

**Красноярск, 2024**

**Содержание**

Введение 3

Этиология и патогенез 3

Эпидемиология 5

Клинические проявления 6

Диагностика 8

Лечение 9

Список литературы 11

**Введение**

Токсидермия – это (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) – острое воспалительное заболевание кожных покровов, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием гематогенного распространения аллергена, поступившего в организм пероральным, ингаляторным, внутривенным, подкожным, внутримышечным, интравагинальным путями.

Понятие токсидермии впервые введено французским дерматологом Ядассоном в 1896 году. Проблема изучения токсикодермий чрезвычайно актуальна, так как каждый день появляются новые лекарства, экология плохая, и др. Считается что 10% жителей Земли страдает токсикодермией. По данным ученых США, среди всех госпитализированных больных за год заболевает токсикодермией около 200 тыс. человек, из них 50 тыс. Человека - довольно тяжелыми ее формами, требующими госпитализации в специализированные кожные клиники.

Аллергия обычно развивается при повторной встрече с аллергеном, поэтому первой ее ступенью являются сенсибилизация - опосредованное иммунологическое изменение чувствительности. А в свою очередь аллергия - тоже иммунологическое изменение чувствительности, но которое сопровождается повреждением органов и тканей.

**Этиология и патогенез**

Токсидермии чаще развиваются как побочное действие лекарственных средств. Развитие патологической реакции возможно на любой лекарственный препарат, включая антигистаминные и глюкокортикостероидные средства. Однако в большинстве случаев развитие токсидермий ассоциировано с поступлением в организм антибактериальных препаратов пенициллиновой и цефалоспориной групп, а также сульфаниламидов, противоэпилептических средств и аллопуринола. Развитие таких высыпаний ассоциируется с преобладанием CD4 и CD8 Т-лифмоцитов, гиперчувствительностью замедленного типа.

Алиментарные (пищевые) токсидермии могут быть обусловлены как аллергическими (достаточно часто выявляются у детей и редко - у взрослых), так и неаллергическими механизмами, и, по данным современных исследований, они составляют 12% от всех видов заболевания.

Волдырные высыпания и отек Квинке обычно связаны с IgE-ассоциированными реакциями и могут быть ассоциированными с приемом лекарственных средств, чаще всего - бета-лактамных антибактериальных препаратов.

Фиксированные высыпания, как правило, обусловлены гипечувствительностью замедленного типа. Развитие высыпаний происходит через несколько часов после поступления в организм аллергена. В качестве причины таких высыпаний чаще всего выступают тетрациклины, нестероидные противовоспалительные, сульфиниламидные и противоэпилептические средства (карбамазепин).

Пустулезные высыпания в настоящее время наблюдаются редко, т.к. ассоциируются с поступлением в организм редко используемых в настоящее время производных галогенов.

Буллезные высыпания, включая медикаментозную пузырчатку, также встречаются нечасто, но являются тяжелыми вариантами токсидермий. Развитие их связано с активизацией ферментов и цитокинов и образованием аутоантител, способствующих акантолизу или эпидермолизу. Среди причин таких реакций следует, прежде всего, указать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фуросемид, пенициллин и сульфасалазин.

Полиморфная экссудативная эритема медикаментозного происхождения наиболее часто ассоциирована с приемом сульфаниламидов.

Наиболее частой причиной пятнистых эритематозных и геморрагических высыпаний являются антибактериальные препараты пенициллиновой и цефалоспориновой групп. Геморрагические высыпания также возникают после приема антипирина, салицилатов, белладонны, хинина, эрготамина и некоторых других препаратов. Кроме того, причиной пурпурозных высыпаний способны стать интоксикация, переутомление, инфекционные болезни, кахексия, болезни желудочно-кишечного тракта, ревматизм, введение антитоксических сывороток, укус ядовитых змей.

Профессиональные токсидермии возникают при действии производственных химических веществ, особенно тех, в структуре которых имеется бензольное кольцо с хлором или аминогруппой (имеют высокую антигенную активность). Путь поступления веществ в организм чаще ингаляторный.

Список лекарств, вызывающих фотохимические токсидермии превышает 100 наименований и постоянно пополняется. Чаще других ими являются: антибактериальные средства (амоксициллин, гризеофульвин, дапсон, сульфаниламиды, окситетрациклин, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, сульфаниламиды, ципрофлоксацин), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, пироксикам, фенилбутазон), противоопухолевые средства (винбластин, метотрексат, фторурацил), диуретические средства (амилорид, гидрохлортиазид, фуросемид, хлортиазид), гипотензивные и сердечно-сосудистые средства (бета-адреноблокаторы, каптоприл, кордарон, метилдофа, нифедипин), антидиабетические пероральные средства (толбутамид, хлорпропамид), а также амитриптилин, бензоилпероксид, изотретиноин, третиноин, этретинат, прометазин, препараты золота, пероральные контрацептивы, циметидин, хлорпромазин, хинидин, эфиры пара-аминобензойной кислоты и другие.

Время появления реакции на фармакологическое средство составляет от 1 до 21 дня и зависит от предшествующих контактов с этим препаратом (или с препаратами со сходной химической структурой при перекрестной аллергии). Ранняя реакция возникает через 1-3 суток от начала лечения, поздняя - чаще на 9-10 сутки у несенсибилизированных пациентов. Реакция на пенициллин иногда наблюдается через 2 недели и более после прекращения его введения.

**Эпидемиология**

Поражение кожи, вызываемое гематогенно попавшими в нее аллергенами или токсинами встречается часто. Вследствие гематогенного попадания в кожу этиологического фактора, высыпания могут локализоваться на любом участке кожи и слизистых оболочек. Лекарственная токсидермия в виде различных высыпаний и зуда возникает у 2% госпитализированных больных. В целом частота лекарственной токсидермии при медикаментозном лечении составляет 3:1000. Папулезная токсидермия это самый частый вид лекарственной токсидермии. У детей встречается реже. Токсикодермия чаще возникает у лиц женского пола. У людей, чья работа связана с контактом с вредными химическими факторами (фармацевтические и медицинские работники), имеется большая вероятность развития токсикодермии. Употребление большего количества лекарственных средств повышает риск возникновения токсикодермии.

**Клиническая картина**

*По степени тяжести токсикодермии классифицируются:*

* Первая степень (легкая). Жалобы: на незначительный зуд кожи, высыпания: крапивница, эритематозные пятна, узелки. Общее состояние нарушается. В течение нескольких дней после отмены препарата наступает выздоровление.
* Вторая степень (средней тяжести). Сопровождается зудом кожи, может быть подъем температуры тела до субфебрильных цифр. Может быть крапивница, эритема, узелки, везикулы, единичные пузыри. Наблюдаются изменения в клиническом анализе крови: эозинофилия до 10-15%, ускоренное СОЭ до 10-20 мм/ч.
* Третья степень (тяжелая). Сопровождается нарушением общего состояния в виде подъема температуры до 40, интоксикации в виде тошноты, рвоты. Высыпания генерализованные, крапивница в виде отека Квинке, эритродермия, тяжелые буллезные формы (синдром Лайелла), анафилактический шок. Могут быть тяжелые йододерма, бромодерма. Наблюдается эозинофилия до 20-40%, СОЭ до 40-60 мм/час. В процесс могут вовлекаться внутренние органы. Надо сказать, что токсикодермия описана на все лекарственные препараты, кроме глюкозы и физиологического раствора.

*На основании клинических проявлений различают следующие разновидности токсикодермии:*

**Крапивница.** Высыпные элементы - волдыри (уртика) - элементы без полости, возвышаются над уровнем кожи, возникают за счет отека сосочкового слоя дермы за счет серотонина, брадикинина и других медиаторов воспаления. Элемент нестойкий, исчезает бесследно. Заболевание мономорфное, то есть высыпной элемент лишь одни - уртика. Может поражаться наряду с коей 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.

**Пятнистая токсикодермия**. Высыпной элемент - пятно - изменение окраски кожи на ограниченном месте. Токсикодермия может проявляться в виде сосудистых гиперергических пятен (розеола, эритема - покраснение, кожи более 3 см) яркого цвета, отечные, размеры всех пятен разные, границы нечеткие, сопровождаются с узелковыми высыпаниями красного цвета. Островоспалительными, а также пузырьковыми высыпаниями. Это называется истинным полиморфизмом, то есть на коже мы видим несколько разных первичных высыпных элементов. Характер высыпания носит генерализованный характер

**Фиксированная эритема** - возникает на одном и том же месте чаще от приема сульфаниламидов, анальгетиков, салицилатов, барбитуратов. Синоним - фиксированная пигментная эритема. Патоморфология: в эпидермисе и дерме большое количество меланина как внутри так и внеклеточно. Сосуды дермы расширены. Разрешается гиперпигментацией. Особенность - это может быть одно пятно, но может принимать генерализованный характер. Описаны также буллезные формы.

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

**Токсикодермии по типу геморрагического васкулита.** процесс часто генерализованный, всегда симметричный. Характеризуется появление геморрагических пятен (петехий, экхимозов и т.д.).

**Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)**. Описана в 1956 году Лайеллу, оно говорил тогда о 100% 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.

**Диагностика**

Тщательно собранный анамнез имеет особое значение в диагностике лекарственной токсидермии, при этом выясняется: наличие сходных симптомов в анамнезе; наличие профессиональных факторов риска развития заболевания; прием лекарственных препаратов и др. Многие больные не считают медикаментами средства, которые они давно принимают (капли в нос или в глаза, контрацептивные препараты). В перечень лекарств больные также обычно не включают препараты, прием которых закончился 1-2 недели тому назад. Необходимо иметь в виду и возможность перекрестной аллергической реакции: некоторые диуретические средства (фуросемид, тиазид) - с сульфаниламидами; пенициллин - с полусинтетическими антибиотиками, отличающимися от исходного препарата боковыми цепями.

Аллергологические тесты имеют ограниченную достоверность, т.к. истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит. 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.

Скарификационные 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 метаболиты.

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 небольшому числу лекарственных препаратов. Отсутствие специфических IgE к препарату не исключает аллергической реакции на его введение.

Подтверждением диагноза лекарственной токсидермии служит и е 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.

Гистологические признаки не имеют характерных для токсидермии особенностей. В эпидермисе встречаются рассеянные микронекрозы отдельных эпидермоцитов, вакуольная дистрофия клеток базального слоя, иногда - образование пузыря. Чаще отмечается межклеточный и внутриклеточный отек, выраженный экзоцитоз и недержание пигмента. Вокруг сосудов наблюдаются инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов.

**Лечение**

После постановки диагноза токсикодермия первоначально следует прекратить прием всех медикаментов, кроме жизненно необходимых, которые невозможно заменить препаратами иной группы. Помимо этого больному назначают щадящую диету, обильное питье, энтеросорбенты (полифепан, лактофильтрум, энтеросгель) в средней терапевтической дозировке 3 раза в сутки в промежутках между приемами пищи или лечебных средств.

*Показания к госпитализации:*

* распространенные геморрагические и/или буллезные высыпания;
* угроза развития тяжелых форм лекарственной аллергии (отек Квинке, синдром Лайелла или Стивенса-Джонсона);
* упорный и распространенный процесс, резистентный к проводимому в амбулаторных условиях лечению;
* наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, лихорадка, артралгия, низкое артериальное давление, лимфоцитоз с атипическими лимфоцитами.

*Общие принципы системной терапии:*

При нормальных показателях артериального давления назначают диуретические средства в том случае, если гидрохлортиазид или фуросемид не были причиной аллергической реакции или не вызовут перекрестную аллергию.

В процессе лечения режим дозирования этих средств корректируют индивидуально в зависимости от величины диуретического ответа и динамики состояния пациента.

При преобладании пятнистых, уртикарных или папулезных высыпаний назначают антигистаминные препараты:

* цетиризина гидрохлорид: детям в возрасте старше 6 лет - 5 мг 2 раза в сутки перорально; взрослым - 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7-10 дней

или

* лоратадин: детям в возрасте от 3 до 12 лет и/или с массой тела менее 30 кг - 5 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7-10 дней; взрослым и детям в возрасте старше 12 лет и/или с массой тела более 30 кг - 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7-10 дней

или

* хлоропирамин: детям в возрасте от 1 года до 6 лет - 8,3 мг 2-3 раза в сутки перорально в течение 7-10 дней, детям в возрасте от 6 до 14 лет - 12,5 мг 2-3 раза в сутки перорально в течение 7-10 дней, взрослым - 25 мг 3-4 раза в сутки перорально в течение 7-10 дней

или

* клемастин: детям в возрасте старше 7 лет - 0,5-1 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 -10 дней, взрослым - 1 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 -10 дней.

В качестве детоксикационной терапии показано внутривенное введение 30% раствора тиосульфата натрия по 10 мл.

При тяжелых формах заболевания назначают глюкокортикостероидные препараты перорально и/или парентерально. Дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но составляют не менее 30-35 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

*Наружная терапия*

Применяется в случае буллезной токсидермии - туширование эрозий анилиновыми красителями.

*Требования к результатам лечения*

* отсутствие субъективных ощущений;
* нормализация общего состояния;
* прекращение появления новых элементов;
* разрешение существующих высыпаний.

*Тактика при отсутствии эффекта от лечения*. При преобладании пятнистых, уртикарных или папулезных высыпаний возможна замена антигистаминного препарата. При отсутствии эффекта и в этом случае - назначение системных глюкокортикостероидов перорально и/или парентерально. Дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но составляют не менее 30-35 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

*Профилактика* рецидивов заболевания заключается в информировании пациента о причине заболевания для исключения этого фактора из рациона питания или из разрешенных к применению фармакологических средств.

**Литература**

* Самцов В.И. Токсидермии. – Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей под ред. Ю.К.Скрипкина и В.Н.Мордовцева. - М.- Медицина. – 1999. – С.790–803.
* Акимов В.Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций. Consillium Medicum. 2005; 7 (3): 168–172.
* Е.В. Файзуллина, Ю.В. Давыдов, М.В. Малеев. Особенности медико-социальной характеристики больных токсикодермией. Практическая медицина. №4 (96) август 2016 г./том 2.
* Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О. Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 896 с.
* Токсикодермии. Тяжелые варианты течения. Клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. — Нижний Новгород: Изд-во Приволжского исследовательского мед. ун-та, 2018. — 63 с.
* Емельянов А.В. Анафилактический шок. Пособие для врачей. СПб, 2010, 31с.
* ТОКСИКОДЕРМИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»