

Острые лекарственные токсидермии

Заведующий отделением аллергологии и иммунологии
ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ,
доцент кафедры иммунологии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
Юдин А.А.

Неблагоприятные реакции на лекарственные препараты

Реакции типа А
85-90%
случаев реакций

Реакции типа В
10-15%
случаев реакций

Распространённые лекарственные реакции типа А

Индивидуальный эффект от использования терапевтической дозы препарата, применённый правильно

Предсказуемые реакции на основании фармакологических свойств препаратов

- Примеры реакций: диарея при использовании антибиотиков, гликемия при использовании системных ГКС, гипокалиемия при использовании петлевых диуретиков, седативный эффект при использовании антигистаминных препаратов, нефротоксичность аминогликозидов, тахикардия при использовании бета-2-агонистов адренорецепторов и др.

Лекарственные реакции типа В

Непредсказуемые реакции гиперчувствительности

- Аллергические реакции, опосредованные различными типами иммунологических реакций, которые развиваются у лиц, гиперчувствительностью. Симптомы реакций отличаются от прямых фармакологических эффектов лекарственных препаратов, либо чрезмерные непредсказуемая реакция известного фармакологического эффекта на небольшую дозу препарата (тиннитус при использовании небольшой дозы препарата).

Предсказуемые реакции гиперчувствительности

- Реакции на использование абакавира, карбамазепина, аллопуринола, дапсона, флуклоксациллина, ассоциированные с различными группами антигенов гистосовместимости (HLA), идиосинкразия: неимунная гемолитическая анемия после использования антиоксидантов, примахина при дефиците G6PD (глюкозо-6-фосфат дегидрогиназы), токсичность при использовании азатиоприна у пациентов при недостаточности тиопуринметилтрансферазы.

Лекарственные реакции типа В (продолжение)

Идиосинкразия

- идиосинкразия: неиммунная гемолитическая анемия после использования антиоксидантов, примахина при дефиците G6PD (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), токсичность при использовании азатиоприна у пациентов при недостаточности

Псевдоаллергические реакции (до 10% фатальных реакций)

- Реакции при использовании НПВС при особенностях метаболизма арахидоновой кислоты (преобладание липоксигеназного пути метаболизма).
- Реакции неспецифической дегрануляции тучных клеток при использовании рентгеноконтрастных препаратов.

Лекарственная аллергия – Gell & Coombs

Классификация иммунологических механизмов

I тип – немедленные и опосредованные IgE реакции – анафилаксия и анафилактический шок, крапивница, ангионевротический отёк

II тип – замедленные реакции, вызванные IgG1 либо IgG3 субтипов, антитело-обусловленная цитотоксичность, или цитотоксические реакции (редко IgM): иммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения

III тип – замедленные реакции или иммунокомплексные реакции, обусловленные отложением в сосудах иммунных комплексов-депозитов [IgG + комплекс белка и лекарственного средства], активация комплемента, рекрутинг нейтрофилов и взаимодействие с Fc-IgG рецепторами: сывороточная болезнь, феномен Артюса, лекарственный гломерулонефрит, аллергический васкулит (аллергическая пурпура)

IV тип реакций – замедленные клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности

(атопический дерматит, контактные дерматиты, кореподобные лекарственные сыпи, тяжёлые эксфолиативные дерматозы (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), лекарственный гепатит, острый распространённый экзантематозный пустулёз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными реакциями (DRESS/DiHS), тубулоинтерстициальный нефрит, псориазоформный пустулёз, эксфолиативная эритродермия)

IV тип реакций – IVa реакции

IVa тип реакций – активация макрофагов	
Цитокины, опосредующие реакции	IFN-gamma, TNF-alpha (Th1-лимфоциты)
Антиген	Активация гиперчувствительных Th1 антиген-представляющими клетками
Патофизиологический механизм	Активация макрофагов за счёт цитокинов, секретируемых Th1
Эффекторные механизмы патофизиологической стадии аллергической реакции	Хемокины, цитокины, цитотоксины
Примеры реакций	Туберкулиновые реакции, контактные реакции

IV тип реакций – IVb реакции

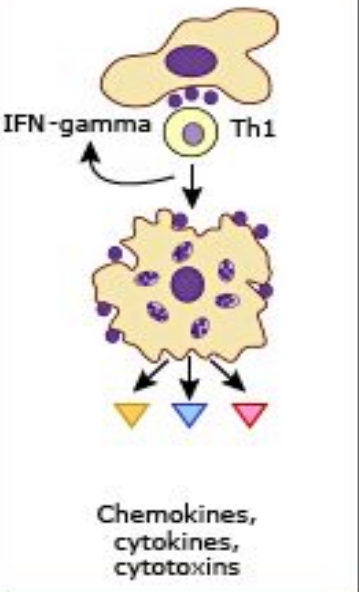
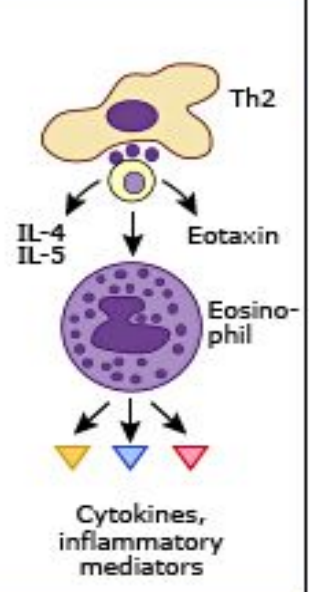
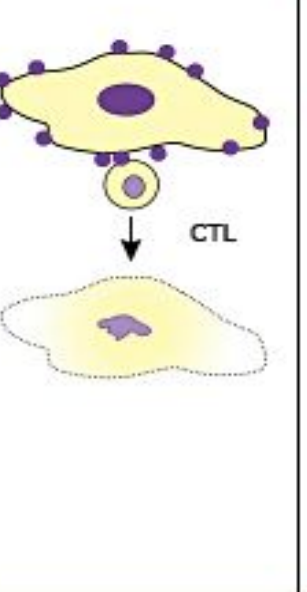
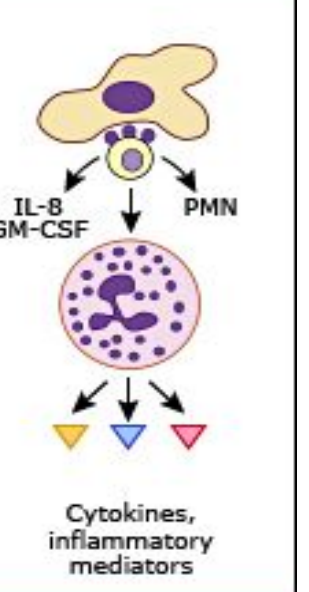
IVb тип реакций – активация эозинофилов	
Цитокины, опосредующие реакции	ИЛ-5, ИЛ-4/ИЛ-13 (Th2–лимфоциты)
Антиген	Активация гиперчувствительных Th2 антиген-представляющими клетками
Патофизиологический механизм	Пролиферация, дифференцировка, хемотаксис в очаг воспаления и активация эозинофилов
Эффекторные механизмы патофизиологической стадии аллергической реакции	Цитокины, провоспалительные медиаторы
Примеры реакций	Хронический ринит, приступный период бронхиальной астмы, макулопапулёзная экзантема с эозинофилией – DRESS синдром.

IV тип реакций – IVc реакции

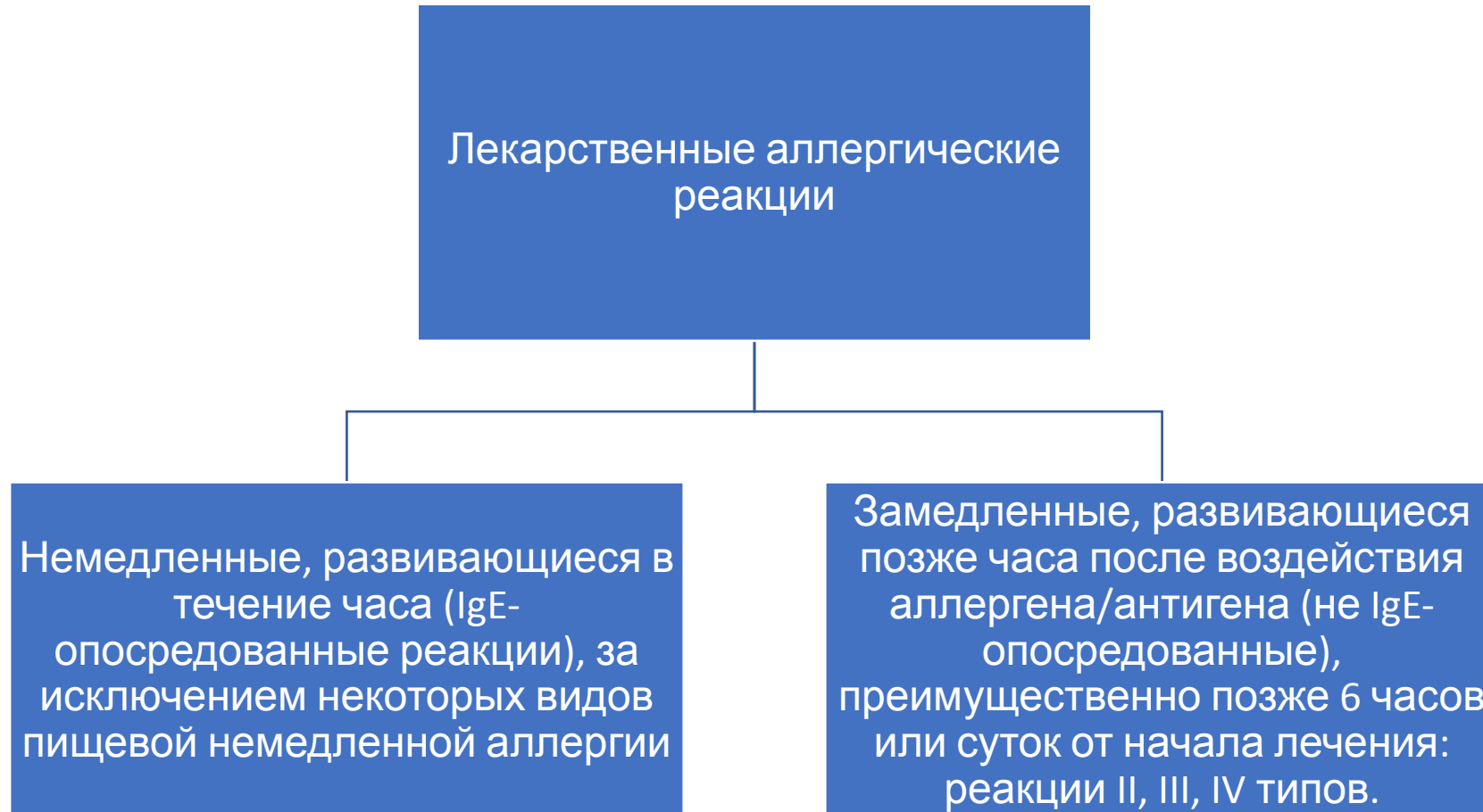
IVc тип реакций – непосредственная Т-клеточная цитотоксичность	
Цитокины, опосредующие реакции	Перфорин, гранзим В.
Антиген	Непосредственная активация цитотоксических Т-лимфоцитов антиген-представляющими клетками
Патофизиологический механизм	Активация цитотоксических Т-лимфоцитов
Эффекторные механизмы патофизиологической стадии аллергической реакции	Макулопапулёзная экзантема, буллёзная экзантема, лекарственный гепатит
Примеры реакций	Контактный дерматит

IV тип реакций – IVd реакции

IVd тип реакций – активация нейтрофилов	
Цитокины, опосредующие реакции	ИЛ-8, GM-CSF, продуцируемые Т-лимфоцитами
Антиген	Непосредственная активация Т-лимфоцитов антиген-представляющими клетками
Патофизиологический механизм	Активация нейтрофилов секретируемыми цитокинами и факторами роста, хемотаксис в очаг воспаления нейтрофилов
Эффекторные механизмы патофизиологической стадии аллергической реакции	Цитокины, иные медиаторы воспаления
Примеры реакций	Псориазоформный пустулёз, острый лекарственный экзантематозный пустулёз, болезнь Бехчета.

Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN-gamma, TNF-alpha (Th1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	IL-8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism	 <p>IFN-gamma Th1 Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>Th2 IL-4 IL-5 Eotaxin Eosino- phil Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>	 <p>IL-8 GM-CSF PMN Cytokines, inflammatory mediators</p>
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Классификация по времени наступления симптомов от воздействия аллергена/антигена



Лекарственные токсидермии

- Лекарственные аллергические токсидермии – сложные по механизмам разнородные аллергические реакции с преимущественным поражением кожи, почек, легких, протекающие по механизму III либо IV типов иммунологических реакций, которые осложняются гемолитической анемией, тромбоцитопенией, токсическим агранулоцитозом (II тип иммунологических реакций).

Лекарственные токсидермии

Характерные паттерны лекарственного токсидермического поражения кожи

- Синдром экзантемы (макуло-папулёзная кореподобная сыпь).
- Синдром аллергического васкулита кожи (васкулита малых сосудов)
- Синдром многоформной экссудативной эритемы.
- Синдром эпидермального некролиза (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла).
- Синдром эксфолиативного дерматита, эксфолиативной эритродермии.

Лекарственные токсидермии

- Сбор аллергологического анамнеза, оценка причинно-следственной связи с предполагаемым виновным лекарственным агентом/вакцинальным или иным белковым агентом. Оценка её силы.
- Оценка времени развития синдромов.
- Оценка кожного синдрома (крапивница, экзантема, эритема, многоформная эритема, эксфолиативная эритема, буллёзные изменения кожи, пустулёз и вторичное инфицирование кожи).
- Наличие хронического кожного заболевания (псориаз, атопический дерматит).
- Состояние лимфатических узлов и селезёнки.
- Оценка состояния лёгких (оценка симптомов дыхательной недостаточности, наличия аускультативных признаков конечно-инспираторной крепитации над базальными отделами лёгких).
- Оценка диуреза (оценка наличия почечной недостаточности).

Лекарственные токсидермии: особенности анамнеза

Ассоциация использования некоторых лекарственных препаратов и вирусных инфекций, провоцирующая развитие токсидермии:

- Амоксициллин и EBV
- Антибиотики и CMV
- Антиконвульсанты и HSV 6 типа.
- Триметоприм-сульфаметоксазол и HIV
- Антибиотики пенициллинового ряда и риновирусы.

Лекарственные токсидермии: особенности анамнеза

Влияние дозы и длительности приёма лекарственных препаратов

- Доза препаратов 100-1000 мг в сутки, пример аллопуринол, ламотриджин. Крайне редко причиной токсидермий являются средства в суточной дозе 10 мг.
- Длительность лечения: риск развития токсидермии повышается к 9-10 дню применения лекарственного средства («эритема 9 дня»)

Лекарственные токсидермии: индукция аутоиммунных процессов

- Ванкомицин, цефтриаксон, ципрофлоксацин и метронидазол могут вызвать развитие буллёзных пемфегоидов (линейный IgA-буллёзный пемфегоид), развитие которого часто путают с развитием эпидермального некролиза. При физикальном осмотре один из дифференциальных признаков отрицательный симптом Никольского.
- Прокаинамид, фенитоин, изониазид, сульфасалазин, амиодарон, миноциклин, пеницилламин могут вызывать лекарственную волчанку.
- Пеницилламин – развитие пемфегоида.

Лекарственные токсидермии – лабораторное обследование

- Общий анализ крови + формула крови
- Исследование триптазы дважды с интервалом 2 часа.
- Общий анализ мочи
- Суточный белок мочи
- СРБ, фибриноген – оценка активности воспаления, дифференциальных диагнозов лейкомоидной реакции.
- Прокальцитонин – исключение синдрома системной воспалительной реакции.
- ESR – оценка активности эозинофильного воспаления.
- C3-C4 компоненты комплемента.
- Исследование ANCA c,p; АТ к базальной мембране почек.
- АНФ, анти-ds-ДНК, АЦЦП, РФ.
- Исследование субтипов IgG
- Иммунохимия крови и мочи, IgG, IgA, IgM
- Посев крови, посевы с кожи.
- Исследование репликативной активности CMV, EBV, HSV-6.

Лекарственные токсидермии: инструментальное обследование

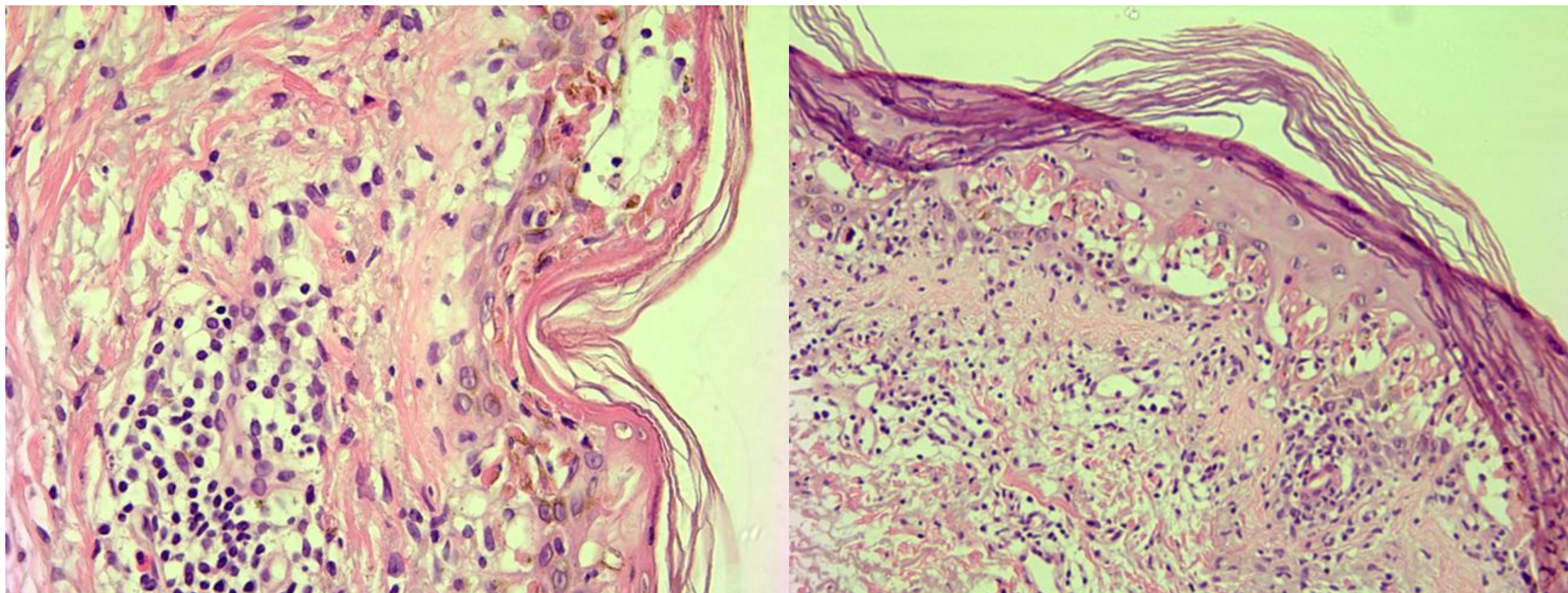
- ЭКГ – оценка состояния миокарда.
- УЗИ брюшной полости и почек – оценка структуры гепатобилиарного угла, размеров селезёнки, структуры почек.
- ЭГДС – оценка состояния слизистой 12 п. к. и желудка в связи с необходимостью применения системных ГКС в средневысокой и высокой дозе.
- ЭХО-КГ - исследование структуры клапанов сердца, миокарда.
- МСКТ органов грудной клетки – исключить структурные изменения интерстиция, фиброзных изменений в лёгких.

Лекарственные токсидермии – пункционная бесшовная биопсия кожи

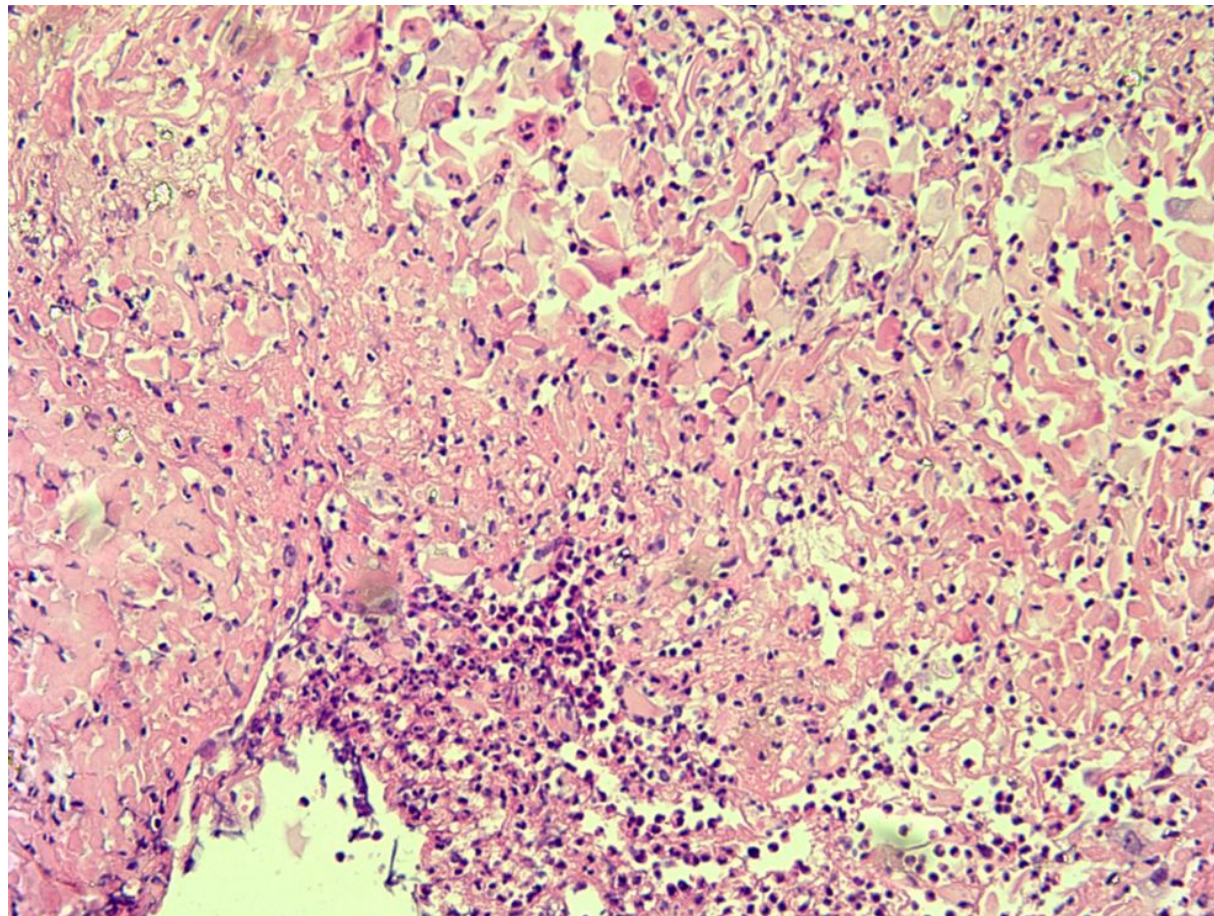
Показания для проведения пункционной бесшовной биопсии кожи – верификация морфологических изменений кожи, проведение иммуногистохимического исследования препаратов кожи.

- Верификация повреждения сосудистой стенки.
- Верификация уртикарного васкулита.
- Верификация васкулита малых сосудов.
- Верификация повреждения кожи при буллезном процессе (оценка акантолиза, акантолитических клеток, типа преимущественного клеточного инфильтрата кожи (лимфоцитарный, нейтрофилезный, эозинофильный))
- Верификация наличия и степени выраженности эпидермального некролиза.
- Определение тактики лечения, ранее использование агрессивного использования иммуносупрессивных препаратов (циклофосфан, циклоспорин), определение тактики использования пульс-терапии, длительность использования системных ГКС, их комбинации с другими препаратами.

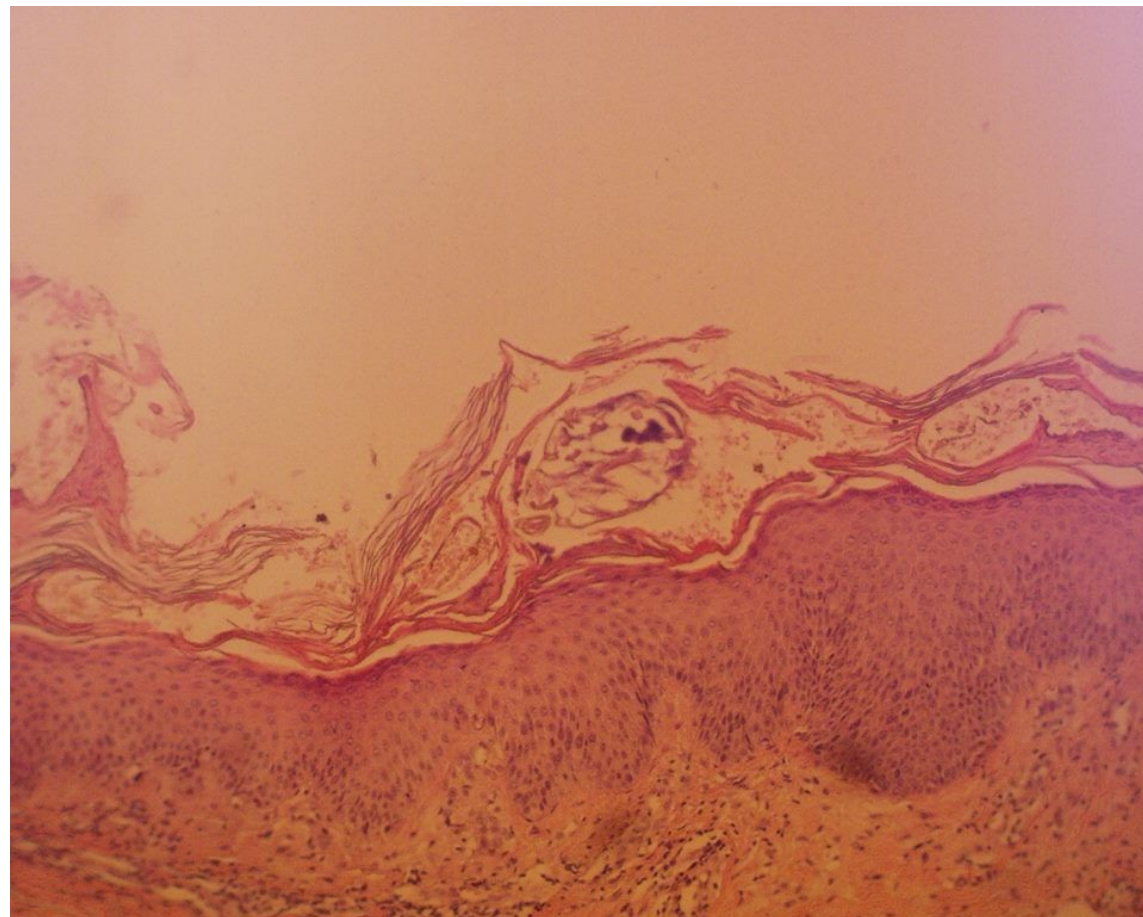
Лекарственные токсидермии – пример морфологической картины эпидермального некролиза



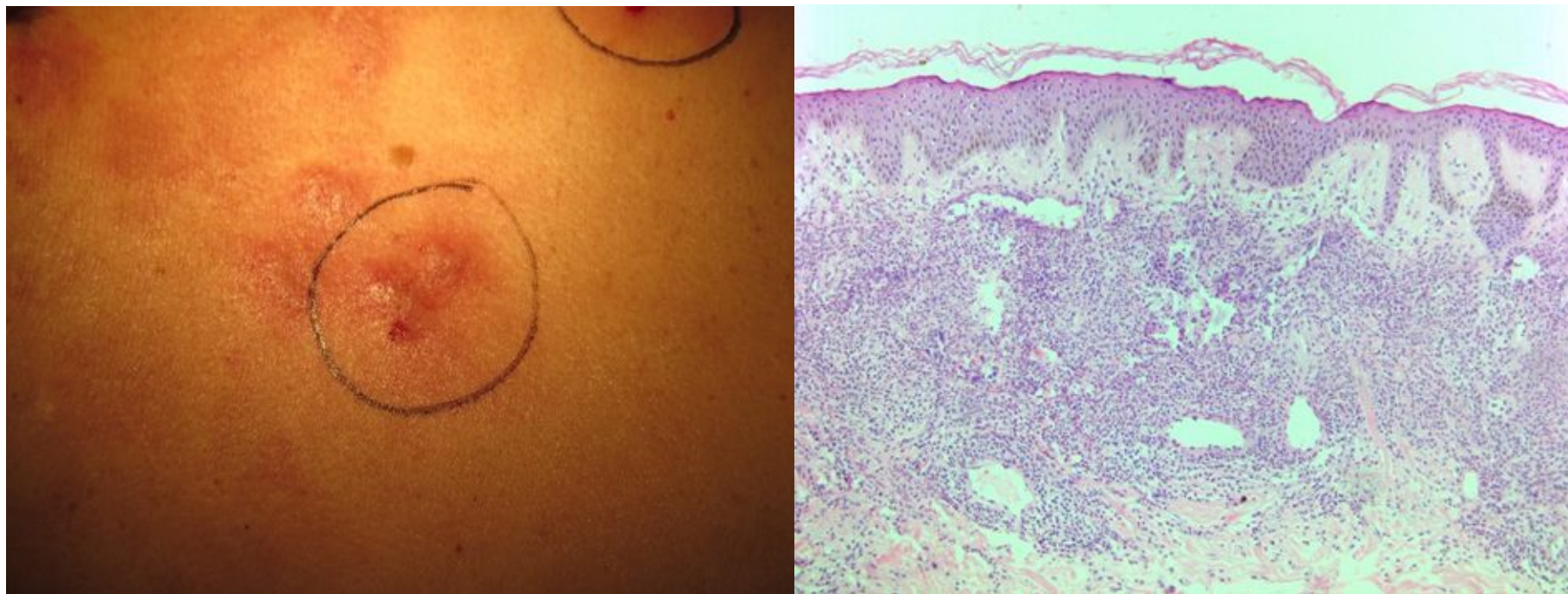
Лекарственные токсидермии – пример морфологической картины эпидермального некролиза



Лекарственные токсидермии: находки – *Scabies* spp.



Лекарственные токсидермии: пункционная биопсия кожи - помощь в дифференциальном диагнозе. Синдром Свита.



Лекарственные токсидермии: пункционная биопсия кожи - помощь в дифференциальном диагнозе. Синдром Сезари.



- Подозрение на реакцию вследствие использования аллопуринола.
- При пункционной биопсии кожи – Т-клеточная лимфома.
- Своевременная диагностика синдрома Сезари.

Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций

Сывороточная болезнь (температура, уртикарная сыпь либо пурпура, эритема 9 дня, артралгии и/или острый гломерулонефрит, генерализованная лимфаденопатия).

- Лабораторные особенности: низкий уровень C3-C4 компонентов комплемента.
- Основные причины: противостолбнячная сыворотка, противобутулиническая сыворотка, природные яды.

Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций:
сывороточная болезнь (введение ПСС)



Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций (продолжение)

Лекарственные васкулиты (аллергическая лекарственная пурпура)

- Клинические проявления: пальпируемая пурпура и/или петехии, температура, уртикарный васкулит, артралгии, генерализованная лимфаденопатия, поражение почек (гломерулонефрит либо тубулоинтерстициальный нефрит).
- Низкий уровень С3-С4 компонентов комплемента.
- Морфологически – васкулит малых сосудов.
- Наиболее частая причина: использование антибиотиков пенициллинового ряда, цефалоспоринов, сульфаниламидных препаратов.

Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций, пример аллергической лекарственной пурпуры (рентгеноконтрастное вещество)



Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций, пример аллергической пальпируемой пурпуры (диклофенак натрия)



Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций, пример аллергический васкулит (амокксициллин)



Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций (продолжение)

Феномен Артюса - локальная реакция, протекающая по III типу иммунных механизмов, формированием нейтрофилёзной реакции дермы и асептического некроза.

- Развитие в течение нескольких часов после введения вакцины, сформированный клинический очаг к 24 часам.
- Кожный синдром в виде болезненности и уплотнения, эритемы (очень похоже на узловатую эритему).
- Развивается, как правило в месте введения адъювантных вакцин (реакции после введения антистолбнячного анатоксина, вакцин от дифтерии и гепатита В).
- Обязательное проведение УЗИ мягких тканей для своевременного определения необходимости хирургического лечения в случае формирования асептического абсцесса мягких тканей.

Лекарственные токсидермии, протекающие по III типу иммунологических реакций (продолжение)

Пункционная бесшовная биопсия кожи:

Верификация либо уртикарного васкулита, либо васкулита малых сосудов в сочетании с клиническими данными (сопоставление анамнестических данных, указывающих на наличие виновного лекарственного/вакцинального агента, либо наличие инфекции).

При иммуногистохимическом исследовании выявление депозитов иммунных комплексов IgG/IgM и компонента подтверждает наличие иммунокомплексного повреждения.

При его отсутствии (негативный вариант иммунофлуоресценции) следует думать либо о малом иммунном васкулите (pauci-immune), либо о микроскопическим полиангиите (ANCA-ассоциированный васкулит).

При выявлении IgA депозитов – исключение пурпуры Schönlein-Henoch (при наличии суставного синдрома, повреждения органов пищеварения).

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций - особенности:

- Механизм активации и генерализованной экспансии активированных Т-лимфоцитов, включающих в реакции эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги. Интенсивность реакции зависит от количества клонов активированных Т-лимфоцитов. Поликлональный ответ Т-лимфоцитов клинически развивается быстро, оликлональный ответ может развиваться в течение нескольких недель.
- Временные особенности: замедленная реакция, проявляющаяся от 48 до 72 часов от начала.
- Время развития реакции зависит от количества активированных Т-лимфоцитов.
- Возможно развитие фульминантной торпидной иммунной реакции вследствие неконтролируемой экспансии активированных олигомонаклональных Т-лимфоцитов, напоминающий ответ на суперантиген.
- Взаимосвязь с некоторыми аллельными вариантами молекул гистосовместимости.
- Связь развития токсидермии с некоторыми видами вирусных инфекций.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций

Ассоциация использования некоторых лекарственных препаратов и вирусных инфекций, провоцирующая развитие токсидермии:

- Амоксициллин и EBV
- Антибиотики и CMV
- Антиконвульсанты и HSV 6 типа.
- Триметоприм-сульфаметоксазол и HIV
- Антибиотики пенициллинового ряда и риновирусы.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций

Нежизнеугрожающие реакции замедленного типа

- Контактный дерматит
- Распространённая кореподобная экзантема
- Многоформная экссудативная эритема
- Синдром бабуна (SDRIFE-синдром, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthem)
- Острый генерализованный экзантематозный пустулёз.
- Синдром молчащей токсидермии – лекарственная лихорадка (ретроспективный диагноз).
- Фиксированная эритема

Особенности течения

Увеличение экспансии Т-лимфоцитов может приводить к последовательной трансформации вышеперечисленных синдромов один в другой, в жаргонной речи – «отсевы контактного дерматита».

Распространённая кореподобная экзантема может трансформироваться с многоформную эритему (IV тип реакций) либо аллергический лекарственный васкулит малых сосудов (III тип реакций)

Многоформная экссудативная эритема может трансформироваться с буллёзные дерматозы с эпидермальным некролизом либо эксфолиативную эритродермию.

При ретроспективном проведении лекарственного аллергологического тестирования с виновными лекарственными препаратами аппликация лекарственного средства в месте фиксированной эритемы даёт реакцию, в иных местах реакции нет.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: контактный аппликационный дерматит



- Механизм Т-клеточной сенсибилизации – основа проведения аппликационных тестов.
- Контактный дерматит после аппликации флюконазола на место фиксированной эритемы.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: контактный аппликационный дерматит



- Проведение лекарственного аллергологического тестирования в условиях стационара с возможными виновными препаратами спустя год после перенесённого синдрома Лайелла.
- В левой надлопаточной области контактный дерматит после аппликации ламотриджина

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: контактный аппликационный дерматит



Реакция сохраняется в течение 72 часов, затем постепенно регрессирует.

Лекарственные токсидермии, протекающие по III и IV типу иммунологических реакций



Макулопапулёзная сыпь:
трансформация в
аллергический васкулит
малых сосудов.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: многоформная экссудативная эритема



Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций

Жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности замедленного типа:

- DRESS/DiHS-синдром (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms/Drug-induced hypersensitivity syndrome) - синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией, он же DiHS – лекарственно-индуцированная гиперчувствительность
- Синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (эпидермальный некролиз)

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций:

DRESS-синдром – синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией, он же DiHS – лекарственно-индуцированная гиперчувствительность.

Лихорадка 38-40 С.

Кожный синдром в виде эритемы, кореподобной экзантемы.

Множественное поражение органов: лекарственный гепатит, лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, пульмотоксический лекарственный пневмонит, лекарственный миокардит

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: DRESS-синдром



- DRESS-синдром
- При пункционной биопсии кожи – эозинофильная инфильтрация дермы.
- Транзиторная эозинофилия крови.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: DRESS-синдром



- Эозинофильное повреждение кожи.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: DRESS-синдром:

- Пример формулировки диагноза:

Острая токсико-аллергическая реакция (DRESS-синдром): распространённая экзантема (морфологический вариант лимфоцитарного васкулита малых сосудов), транзиторная эозинофилия (анамнестически), токсический лекарственный гепатит. Тубулоинтерстициальный нефрит, СКФ 84.89 мл/мин/1,73м².

Фоновое заболевание: Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого, МБТ (-), МЛУ МБТ (HRS). Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы в фазе кальцинации.

Сопутствующая патология: Аутоиммунный тиреоидит. Субклинический гипотиреоз. Миопия слабой степени обоих глаз.

Лекарственные токсидермии, протекающие по IV типу иммунологических реакций: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз

Определение синдрома Лайелла

Остро развивающийся дерматоз аллергического генеза, характеризующийся генерализованным некрозом эпидермиса с последующим его отслоением от дермы

- Отслойка эпидермиса более чем на 30% площади поверхности тела +
- Поражение слизистых 2 и более локализаций (конъюнктивы, ротовая полость, наружные половые органы и др.) +
- Системные проявления (лихорадка, цитопения, панкреатит и др.)
- 2-7 случаев на 1000000 чел./год
- Лекарственные средства – наиболее частая причина синдрома Лайелла

Распространённые причины синдрома Лайелла/ССД

Наиболее часто	Реже
Аллопуринол	Пенициллины
Фенобарбитал	Цефалоспорины
Ламотриджин	Макролиды
Невирапин	Фторхинолоны
Карбомазепин	Диклофенак
Сульфаниламиды	Метамизол
Мелоксикам	Рифампицин
Фенитоин	

Лекарственные токсидермии: клинический пример: трансформация эритемы в синдром Лайелла

Пациент

- Женщина
- 70 лет (1944 г.р.)

Жалобы при поступлении

- Высыпания на коже
- Отек лица
- Боли в ротовой полости и в горле при глотании
- Выраженную общую слабость
- Озноб

Анамнез заболевания

Даты	Триггеры	Клинические проявления
09.10.14 - 10.10.14	Переохлаждение, употребление коньяка	Появление эритемы на коже бедра; Боль в горле, отек губ, озноб, общая слабость
11.10.14 - 12.10.14	Прием тетрациклина 0,1 г 6 таб. в сутки	Отек лица, боли в ротовой полости, в горле при глотании, распространенная эритема на коже груди и верхних конечностей

Аллергологический анамнез

Дата	События
С раннего детства	Рецидивирующие ангиотеки лица Гиперчувствительность к сульфаниламидам?
1986 год (42 года)	Бронхиальная астма (бронхолитики, базисной терапии не получала), аллергический риноконъюнктивит Анафилактический шок, клиническая смерть в периоперационном периоде (гиперчувствительность к гексеналу?)
2012 – 2013 гг.	Повторные госпитализации в ЦКБ РАН в связи с обострением бронхиальной астмы, Рецидивы ангиотеков лица (триггер-фактор – алкоголь) Кистозно-полипозная риносинусопатия Хроническая рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, кожная форма с локализацией S1 справа

Кожные покровы и слизистые при поступлении:

На коже 75% площади
поверхности тела
множественные
мишеневидные элементы ярко
красного и синюшно-бурого
цвета 5-10 мм, местами
сливные на коже туловища,
верхних и нижних конечностей
и на лице

На слизистой ротовой полости
на языке, задней стенке глотки -
обширные эрозии, покрытые
фибрином.



Объективный осмотр

- Рост 160 см, вес 64 кг, ИМТ 25.
- Температура 37 град
- Дыхание ослабленное везикулярное, ЧДД 18 в мин, ПСВ 200 л/мин, ОФВ1 65%, SpO₂ 94%, EtCO₂ 31%
- Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 83 в мин АД 120/80 мм рт. ст., QRS
- Живот мягкий, безболезненный, печень + 1 см



Лабораторные исследования

Общий анализ крови

- Нб: 126 г/л
- Эритроциты $4,64 \times 10^{12}$
- Тромбоциты: 254×10^9
- Лейкоциты: $11,3 \times 10^9$
- Палочкоядерные 2%
- Эозинофилы: 0%
- СОЭ 24 мм/ч

Формула крови имеет сдвиг в сторону сегментоядерных нейтрофилов и абсолютной лимфопении

Биохимия

- Билирубин общий: 11,3 мкмоль/л
- АсТ: 18 Ед/л
- АлТ: 15 Ед/л
- Креатинин: 81 мкмоль/л
- Мочевина: 4,5 ммоль/л
- СРБ: 30 мг/л
- Холестерин: 2,1 ммоль/л
- Общий белок: 68 г/л
- Альбумин: 36 г/л
- Калий 3,88 мкмоль/л
- Натрий 145 мкмоль/л

Лабораторные исследования (продолжение)

- HBsAg: отрицат.
- Anti-HCV: отрицат.
- ВИЧ: отрицат.

Коагулограмма

- Протромбин по Квику 92%
- МНО 1,060
- Фибриноген 3,45 г/л
- АЧТВ 28 сек

Анализ мочи

- Относительная плотность 1,03
- Реакция 5,5
- Белок 0,15 г/л
- Лейкоциты 10-12
- Эритроциты изм. 0-1-2
- Цилиндры гиалиновые 0-1

Газовый состав капиллярной крови:

- pH 7,49
- pCO₂ 36 мм.рт.ст.
- pO₂ 56 мм.рт.ст.
- sO₂ 92 %
- HCO₃ 28ммоль/л

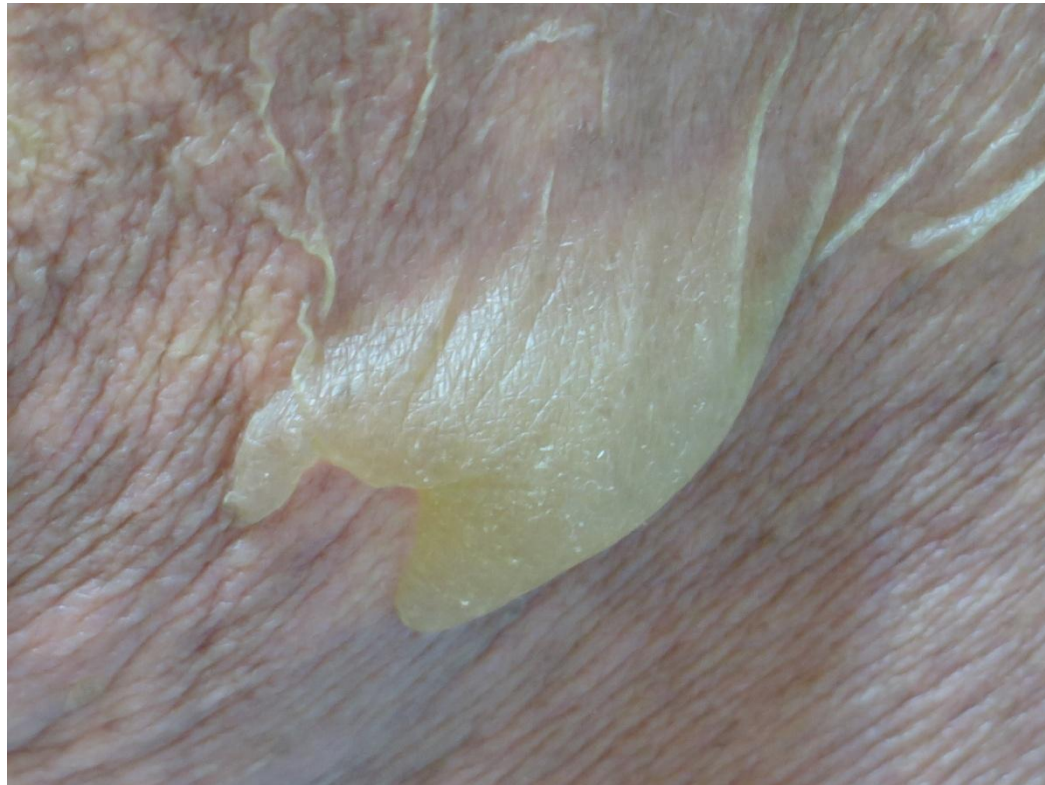
Лабораторные исследования (продолжение)

Выявление инфекции:

Генетического материала
EBV, HSV, CMV в
соскобах слизистой
ротовой полости,
слюне, в экссудате, в
крови не обнаружено
(PCR).

Динамические посевы
экссудатов
многоформной эритемы
- роста микрофлоры не
дали.

Прокальцитонин 0,11 нг/л.



Трансформация экссудативной эритемы

Сутки госпитализации	Поражение кожи и слизистых
1 – 3 сутки	Многоформная экссудативная эритема: мишеневидные элементы на 70% площади поверхности. Хейлит, афтозный стоматит, глоссит, фарингит
4 - 5 сутки	Синдром Стивенса Джонсона: мишеневидные элементы, единичные буллы. Хейлит, афтозный стоматит, глоссит, фарингит, уретрит, проктит
6 -е сутки	Синдром лайелла: сливная эритема, буллы, отслойка эпидермиса на 90% площади поверхности тела Хейлит. Стоматит. Глоссит. Фарингит. Ларингит. Ректопроктит. Вульвовагинит. Уретрит

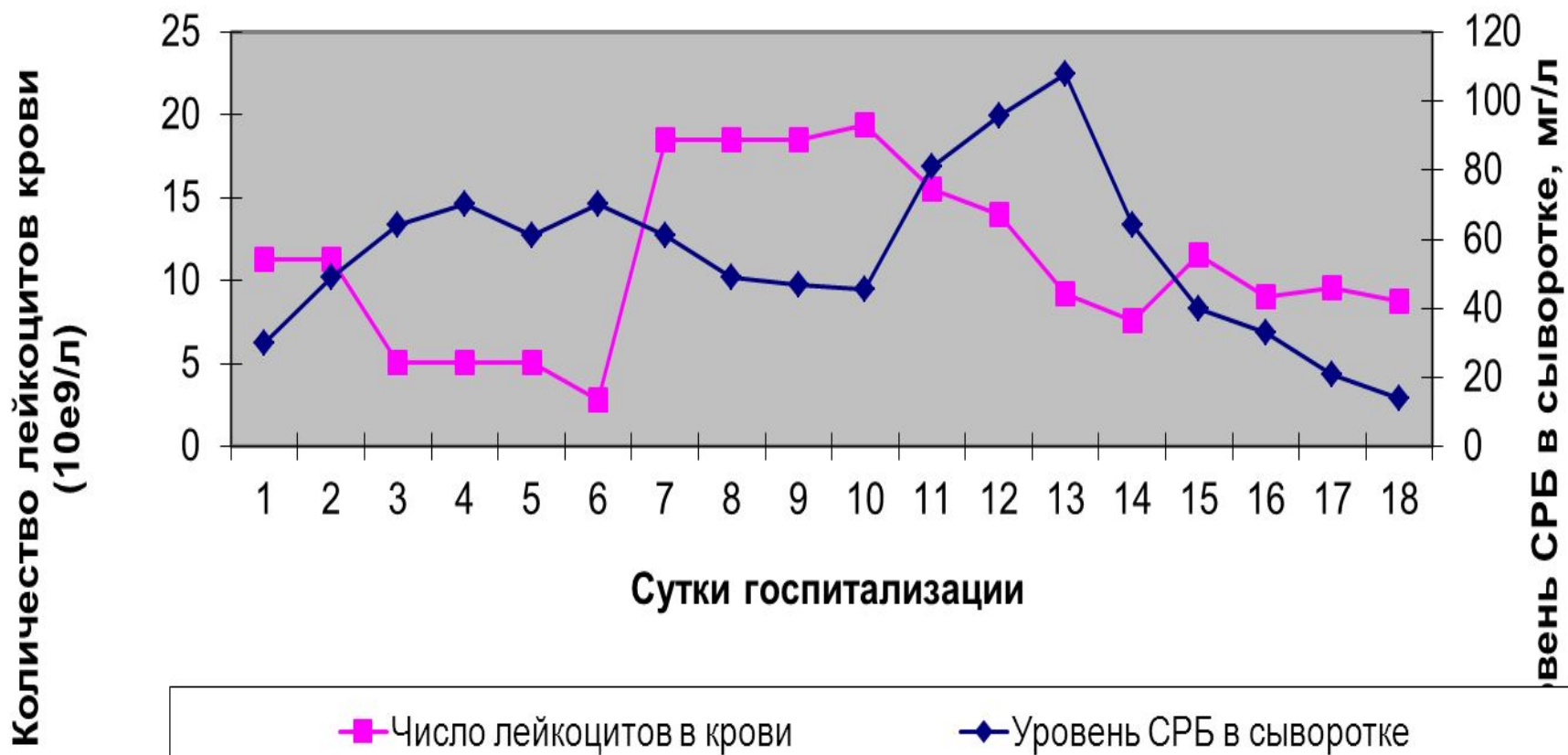
Максимальное развитие болезни

- Отслойка эпидермиса на 90% площади поверхности тела, отслойка слизистых
- Болевой синдром
- Метаболические нарушения: (метаболический алкалоз, гипокалиемия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия)
- Вторичное инфицирование
- Лейкопения
- Анемия



- Риски: агранулоцитоз, сепсис, ДВС-синдром, нефропатия, ОПН

Динамика лабораторных показателей



Динамика метаболических изменений

	18.10	21.10	23.10	24.10	25.10	26.10	27.10	28.10
pH	7,512	7,476	7,525	7,483	7,481	7,451	7,507	7,479
pCO ₂ , мм рт. ст.	35,2	37,8	36,3	40,1	39,7	40	37	37,6
pO ₂ , мм рт. ст.	59,1	58,8	62,3	67	72,9	73,5	71,4	75,8
sO ₂ , %	92,1	91	92,8	93,8	96,4	95,2	95,9	95,8
HCO ₃ , мМ/л	28,1	27,7	29,9	29,8	29,4	27,5	29,2	27,6
K ⁺ , мМ/л	3,6	3,5	2,9	3,68	4,38	4,58	3,21	3,55
Na ⁺ , мМ/л	140,2	139,2	136,7	135	130,2	134,4	135,7	141,8
Cl ⁻ , мМ/л	98							
О. белок, г/л	51	50	57	51	47	51	52	61
Альбумин, г/л	33	34	38	39	26	34	35	41
Креатинин, мкМ/л	63	79	81	79	69	71	70	79
Мочевина, мкМ/л	4,3	3,5	4,8	6,3	6,9	5,9	6,4	5,8
Глюкоза, мМ/л	8,3	10,5	13,5	8,6	17,1	18	13,3	10,4

Тактика ведения пациента

- Ожог III степени:
- Изолированная палата интенсивной терапии, поддерживается температура 32 град., влажность,
- Установка тепловых пушек в палате, смена стерильного белья раз в 4 ч
- Регулярная обработка и уход за кожей и слизистыми
- Адекватная инфузионная терапия 3 л/сут.



Местная терапия

- Ежедневно: туалет слизистых, некрэктомия лоскутов отслоившейся слизистой, очистительные клизмы;
- Каждые 6-8 часов в сутки:
 - Обработка слизистых и участков мокнутия (хлоргексидин, бетадин, тетраборат натрия)
 - Обработка конъюнктив (окомистин, тобрадекс)
 - На открытую дерму: цинковая болтушка, повязки с аргосульфаном, пантенол;
 - Обработка кожи в области высыпаний кремом на оливковом масле.



Противовоспалительная, десенсибилизирующая терапия

- Преднизолон 60мг в сут. внутрь, далее снижение до 15 мг в сутки.
- Тавегил 2 мг в/в 2 р/сут.
- Тиосульфат натрия 30% 30 мл в/в
- Нормальный человеческий иммуноглобулин 2,5 г в сут.



Профилактика и лечение осложнений

- Антибактериальная терапия (левофлоксацин, сульперазон)
- Лечение лейкопении (филграстим)
- Коррекция метаболических нарушений (р-р Хартмана, КМА, PrismaSol 4, альбумин)
- Диуретическая терапия (фуросемид, спиронолакто
- Обезболивание (трамадол, морфин)
- Профилактика ДВС синдрома (фраксипарин)
- Коррекция сахарного диабета (актрапид, далее глюкофаж)
- Гастропротекция (квamatел)
- Лечение анемии (сорбифер)
- Гипотензивное, ритм-урежающее лечение (лозартан, бисопролол, индапамид)
- Небулайзерная терапия (пульмикорт, беродуал)
- Противогрибковое лечение (нистатин)



Диагностические методы

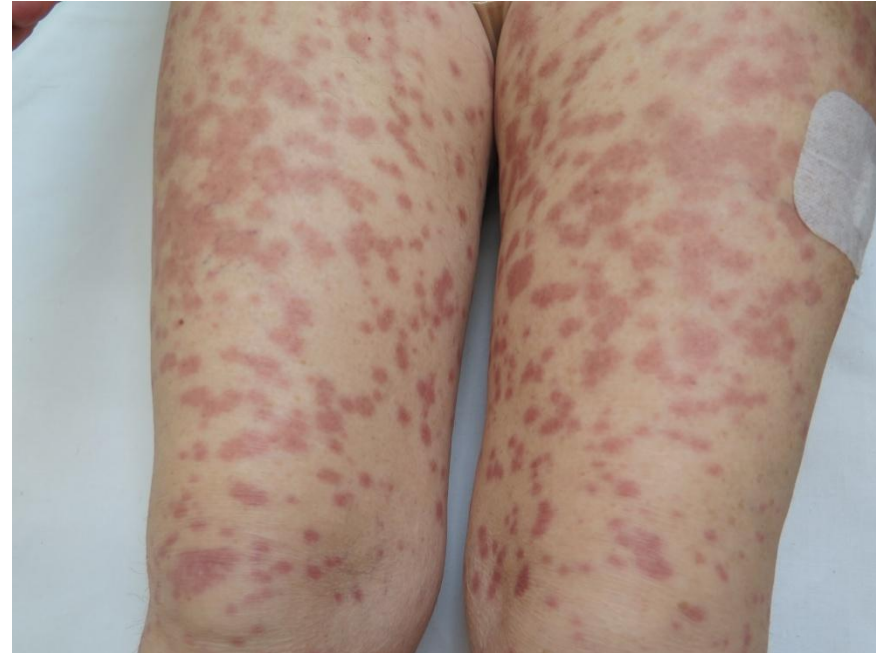
- **ЭГДС:** Микоз пищевода. Недостаточность кардии. Поверхностный гастрит. Хронические эрозии антрального отдела желудка. Дуоденит.
- **Колоноскопия:** Дивертикулез сигмовидной кишки
- **Рентгенография легких:** Эмфизема легких. Пневмосклероз. Атеросклероз аорты
- **УЗИ внутренних органов:** Эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени, локальной формы жировой инфильтрации, расположенной в правой доле, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы

Результаты лечения



- Заживление и эпителизация
- Лихорадки нет
- Отеки разрешились
- Диурез адекватный
- Уровень лейкоцитов в динамике: $13-9 \times 10^9/\text{л}$
- Ретикулоцитарный криз, прирост гемоглобина и эритроцитов
- Водно-электролитный баланс компенсирован
- Повышенные уровни б/х и общеклинических маркеров воспаления снизились до нормальных значений

39-е сутки госпитализации



Синдром Лайелла: фульминантное тяжёлое течение
– динамика состояния кожи: острое начало 1 сутки



Синдром Лайелла: фульминантное тяжёлое течение – динамика состояния кожи: начало эпителизации 5 сутки



Синдром Лайелла: фульминантное тяжёлое течение – динамика состояния кожи: продолжение эпителизации



Синдром Лайелла: фульминантное тяжёлое течение – динамика состояния кожи: присоединение пиодермии



Синдром Лайелла: фульминантное тяжёлое течение – динамика состояния кожи: восстановление кожи



Спасибо за внимание!