



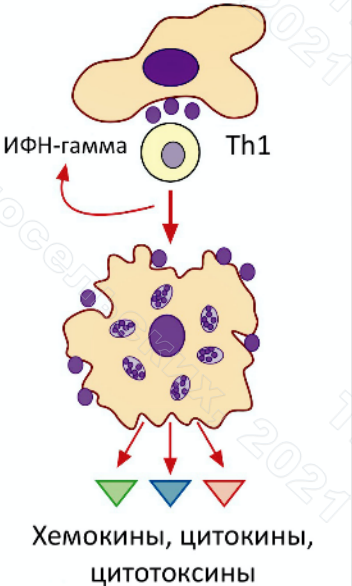
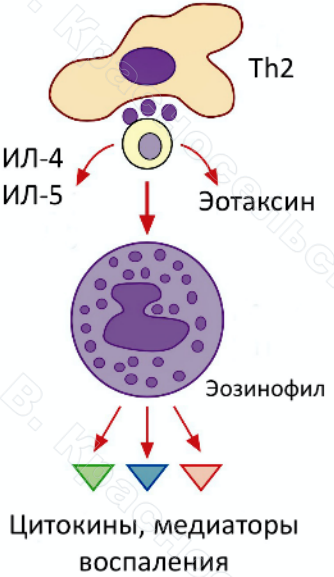
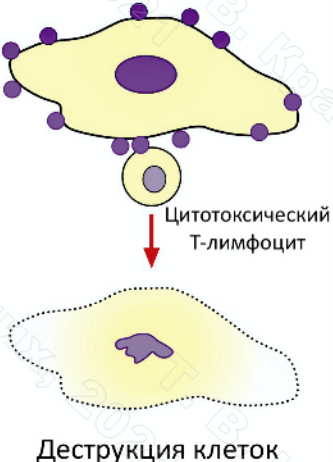
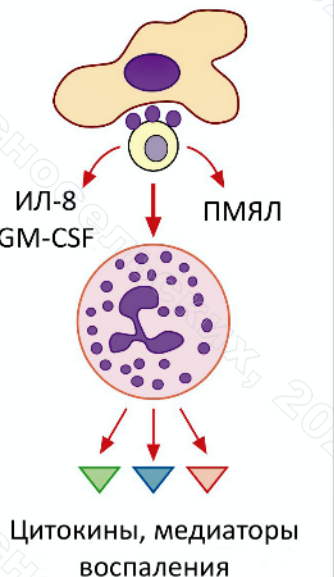
ТЯЖЕЛЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ

ТЯЖЕЛЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Группа непредсказуемых жизнеугрожающих синдромов, обусловленных приемом лекарственных препаратов и характеризующихся поражением кожи и слизистых оболочек, а также возможным вовлечением внутренних органов:

- Острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)
- Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
- Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (SSD/TEN)
- Распространенная буллезная фиксированная эритема (generalized bullous fixed drug eruptions, GBFDE)
- «Большая» форма многоформной экссудативной эритемы (erythema multiforme major)



Тип реакции	Тип IVa	Тип IVb	Тип IVc	Тип IVd
Цитокины, опосредующие реакции	Интерферон-гамма, ФНО-альфа, продуцируемые Th1-лимфоцитами	ИЛ-5, ИЛ-4/ИЛ-13, продуцируемые Th2-лимфоцитами	Перфорин/гранзим В/гранулизин, продуцируемые цитотоксическими Т-лимфоцитами	ИЛ-8 (CXCL8), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), продуцируемые Т-лимфоцитами
Антиген	Активация сенсibilизированных Th1-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками	Активация сенсibilизированных Th2-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками	Непосредственная активация цитотоксических Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками	Непосредственная активация Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками
Клетки	Активация макрофагов за счет цитокинов, секретируемых Th1	Пролиферация, дифференцировка, хемотаксис и активация эозинофилов	Активация цитотоксических Т-лимфоцитов	Активация нейтрофилов цитокинами и факторами роста, хемотаксис нейтрофилов
Патофизиологический механизм	 ИФН-гамма Th1 Хемокины, цитокины, цитотоксины	 Th2 ИЛ-4 ИЛ-5 Эотаксин Эозинофил Цитокины, медиаторы воспаления	 Цитотоксический Т-лимфоцит Деструкция клеток	 ИЛ-8 GM-CSF ПМЯЛ Цитокины, медиаторы воспаления
Примеры реакций	Туберкулиновая реакция, аллергический дерматит (вместе с IVc)	Пятнисто-папулезная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)	ССД/ТЭН, буллезная токсикодермия, фиксированная эритема, аллергический дерматит	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), болезнь Бехчета

Тяжелые лекарственные кожные реакции (SCAR) – **реакции гиперчувствительности IV типа.**

Реакции гиперчувствительности IV типа делят на четыре подтипа в зависимости от:

- преобладающего цитокинового профиля
- основных эффекторных клеток, участвующих в развитии воспаления и повреждении тканей:

IVa – моноциты
IVb – эозинофилы
IVc – цитотоксические Т-лимфоциты
IVd – нейтрофилы

ОСТРЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКЗАНТЕМАТОЗНЫЙ ПУСТУЛЕЗ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)**
– острая тяжелая кожная реакция, характеризующаяся распространенным высыпанием субкорнеальных стерильных пустул на фоне отечной эритемы, лихорадкой и нейтрофилией
- Диагностируют редко – **1-5 случаев : 1 000 000**
- Истинная заболеваемость неизвестна, так как часто ОГЭП ошибочно принимают за генерализованный пустулезный псориаз

1968 г. – Baker H. и Ryan T. предположили, что ОГЭП – самостоятельная нозология, не имеющая отношения к псориазу

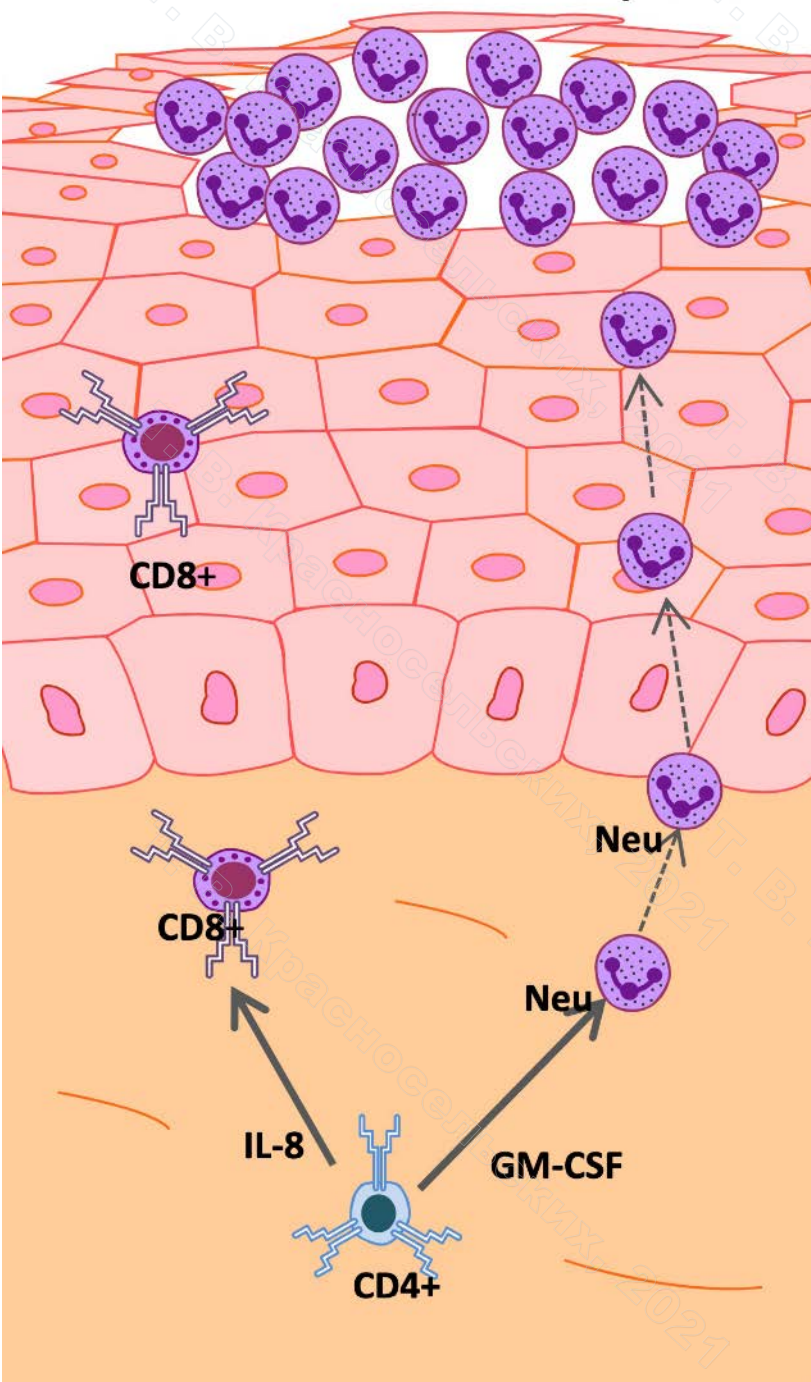
1980 г. – Beylot C. и соавт. предложили термин «acute generalized exanthematous pustulosis» (AGEP)

- Женщины болеют чаще мужчин (**68-78%** случаев)
- Средний возраст пациентов – **40-60** лет, хотя встречается и у детей

ЭТИОЛОГИЯ

- **90%** случаев связаны с приемом **лекарственных препаратов**:
 - аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)
 - макролиды
 - цефалоспорины (цефалексин, цефотаксим)
 - тетрациклины
 - фторхинолоны (ципрофлоксацин)
 - сульфаниламиды и сульфоны
 - гидроксихлорохин (плаквенил)
 - антимикотики: тербинафин, азолы (кектоконазол, флуконазол), гризеофульвин
 - блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем)
 - противосудорожные: карбамазепин, фенитоин
 - парацетамол и др.
- **Инфекции** (парвовирус В19, *Chlamydia pneumoniae*, *E. coli*, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, энтеровирусы, аденовирусы, вирус гепатита В, вирус Коксаки В4) и **инвазии** (эхинококкоз)
- **Другие причины**: ртутная интоксикация, растительные препараты (*Ginkgo biloba*), укусы пауков

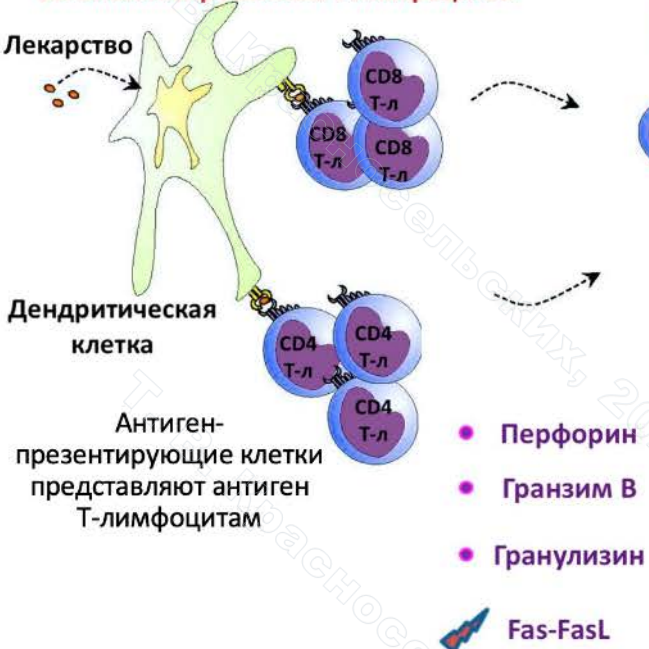
Subcorneal pustules



ПАТОГЕНЕЗ

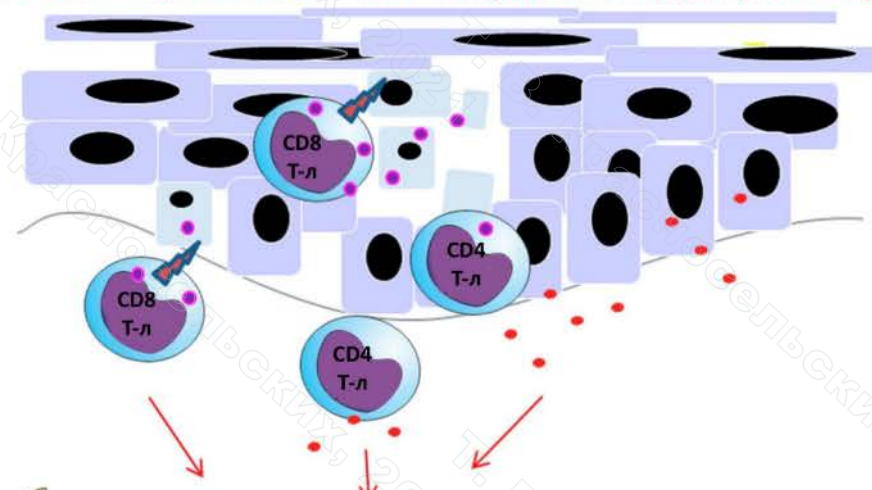
- Гиперчувствительность замедленного типа (**IVd**) с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров, CD8+) и нейтрофилов (нейтрофильное воспаление)
- Имеется генетическая предрасположенность

**А. Активация и пролиферация
сенсibilизированных Т-лимфоцитов**

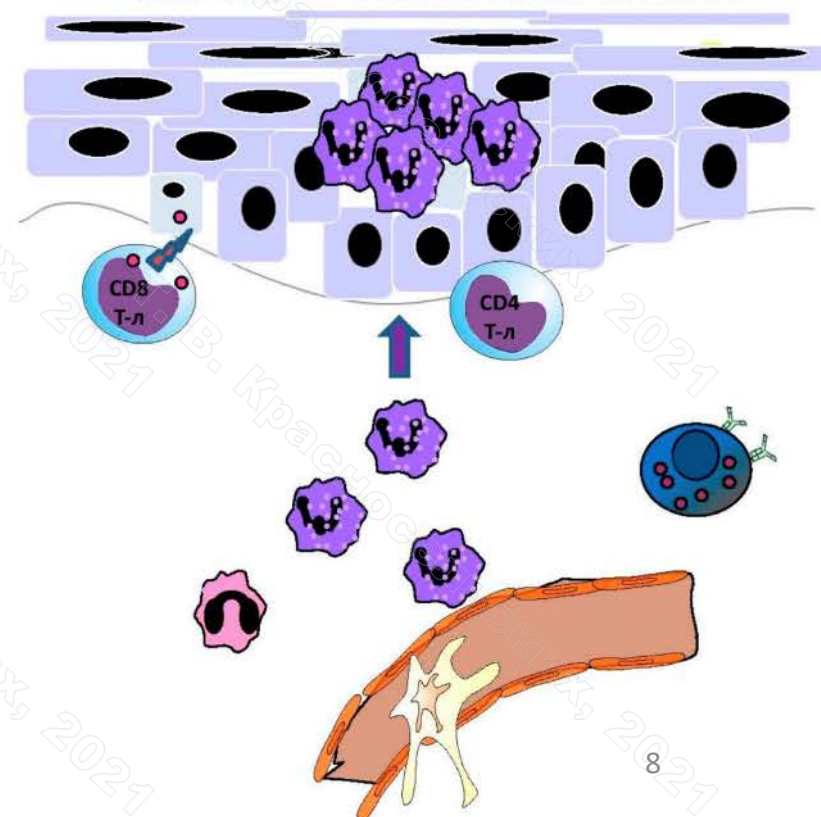


**Б. Миграция в кожу
специфических CD4 и CD8
Т-лимфоцитов**

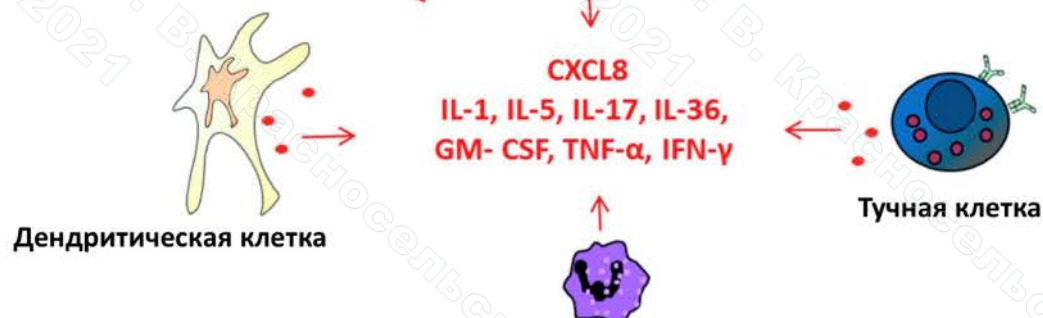
В. Апоптоз кератиноцитов CD8 Т-лимфоцитами и формирование субкорнеальных полостей



**Д. Цитокины и хемокины способствуют дальнейшему
хемотаксису нейтрофилов и трансформации
субкорнеальных везикул в стерильные пустулы**



**Г. Выброс цитокинов и хемокинов клетками
иммунной системы и кератиноцитами**



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Внезапное начало: через 1-3 нед. (в среднем 5-10 дней) после начала первого приема препарата, через 2-3 дня – при повторном приеме
- Поражение кожи начинается с отечной эритемы в интертригинозных участках (подмышечных, паховых, субмаммарных складках), на лице, шее
- Высыпания быстро распространяются на кожу туловища и конечностей
- На эритематозном фоне появляются **пустулы**:
 - субкорнеальные, интракорнеальные
 - нефолликулярные
 - множественные (сотни элементов)
 - мелкие (< 5 мм)
 - склонные к слиянию
- Зуд, жжение



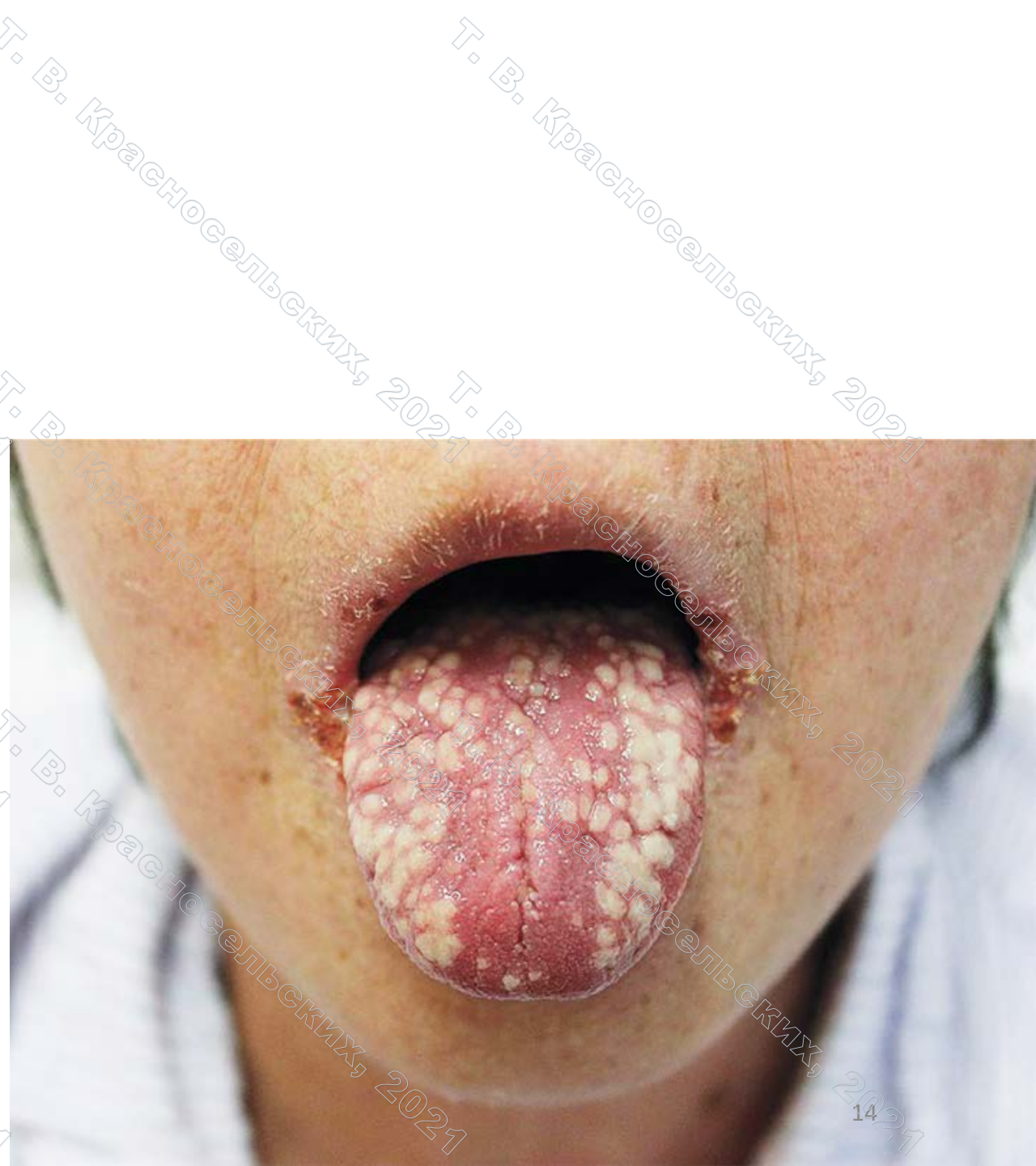






КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Поражение слизистых оболочек (17-25% сл.): чаще губ и щек, обширное поражение слизистых – неблагоприятный признак
- Лихорадка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), озноб
- Увеличение лимфоузлов (33% сл.)
- Висцеральные поражения (17% сл.):
 - гепатомегалия, $\uparrow$ АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП
 - почек (нефрит с $\uparrow$ креатинина)
 - дыхательной системы (двусторонний плеврит, гипоксия)
- Прогноз благоприятный, проявления самопроизвольно купируются через 4-15 дней после отмены препарата, остается шелушение в виде «воротничка» по периферии очагов
- Летальность – 4-5% (полиорганное поражение, ДВС-синдром)



Ладони и подошвы поражаются в 25% случаев



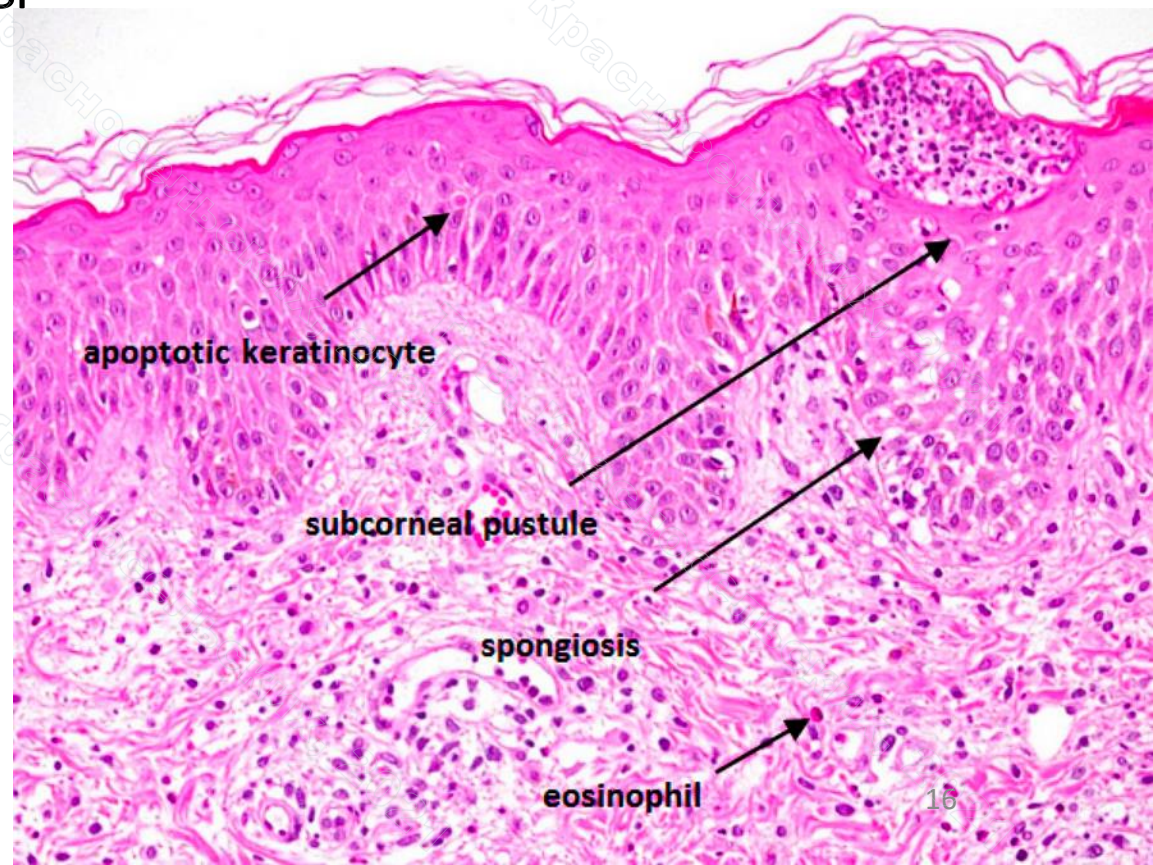
ДИАГНОСТИКА

- Клиническая картина
- Нейтрофилия ($> 7,0 \times 10^9/\text{л}$), умеренная эозинофилия (30% сл.)
- $\uparrow$ СРБ (ассоциация поражением внутренних органов)

- **Патоморфология:**

- субкорнеальные, интракорнеальные пустулы
- спонгиоз – мелкие полости, заполненные нейтрофилами (лат. spongia – губка)
- фокальный апоптоз кератиноцитов
- в сосочковом слое дермы – отек, периваскулярный инфильтрат из нейтрофилов и эозинофилов

- Пробы *in vitro* (спустя 4-8 недель после излечения): реакция торможения миграции макрофагов, реакция дегрануляции тучных клеток, реакция трансформации лимфоцитов



ЛЕЧЕНИЕ

- Отмена приема вызвавшего заболевание лекарственного препарата
- Системные ГКС в тяжелых случаях – средние и высокие дозы (?)
- Циклоспорин (?)
- Антигистаминные препараты (зуд)
- Наружно: влажно-высыхающие повязки с антисептиками (профилактика бактериальной инфекции), топические ГКС

ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ

- **1938 г.** – Н. Merrit и Т. Putham описали тяжелую эксфолиативную воспалительную реакцию кожи с лихорадкой и эозинофилией при лечении эпилепсии фенитоином (anticonvulsant hypersensitivity syndrome, AHS) → «DiHS (DHS)-синдром»
- **1996 г.** – Н. Vosquet и соавт. предложили термин «DRESS-синдром»

D – Drug

R – Reaction with

E – Eosinophilia and =

S – Systemic

S – Symptoms

D – Drug-

i – induced

H – Hypersensitivity

S – Syndrome

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Данные о заболеваемости варьируют, ежегодно регистрируют **1,2-10 случаев : 1 000 000**
- При приеме фенитоина – от 1:1000 до 1:10000; карбамазепина – 1:3000
- Вероятна гиподиагностика (симптомокомплекс сходен с проявлениями инфекционного заболевания, течение отличается от характерного для лекарственной гиперчувствительности)
- Средний возраст больных – **40-55 лет**, лишь 7% моложе 20 лет
- Женщины болеют чаще (соотношение мужчины/женщины = **0,5-0,8**)
- Личный и семейный анамнез в отношении атопии или лекарственной непереносимости не отягощен
- Летальность **10-20%**

ЭТИОЛОГИЯ

Прием лекарственных препаратов:

- **противосудорожных** (карбамазепин, ламотриджин, фенитоин, фенобарбитал, габапентин)
- **противоподагрических** (аллопуринол, фебуксостат)
- **сульфопрепаратов** (ко-тримоксазол, сульфасалазин, фуросемид, дапсон)
- **антибиотиков** (амоксциллин, ампициллин, азитромицин, левофлоксацин, миноциклин, доксициклин, ванкомицин)
- **противотуберкулезных** (этамбутол, изониазид, рифампицин, стрептомицин)
- **антиретровирусных** (абакавир, невирапин)
- **НПВС** (диклофенак, напроксен, ибупрофен)
- **ингибиторов АПФ** (каптоприл, эналаприл)
- **других** (мексилетин, ривароксабан, омепразол, атенолол) и др.

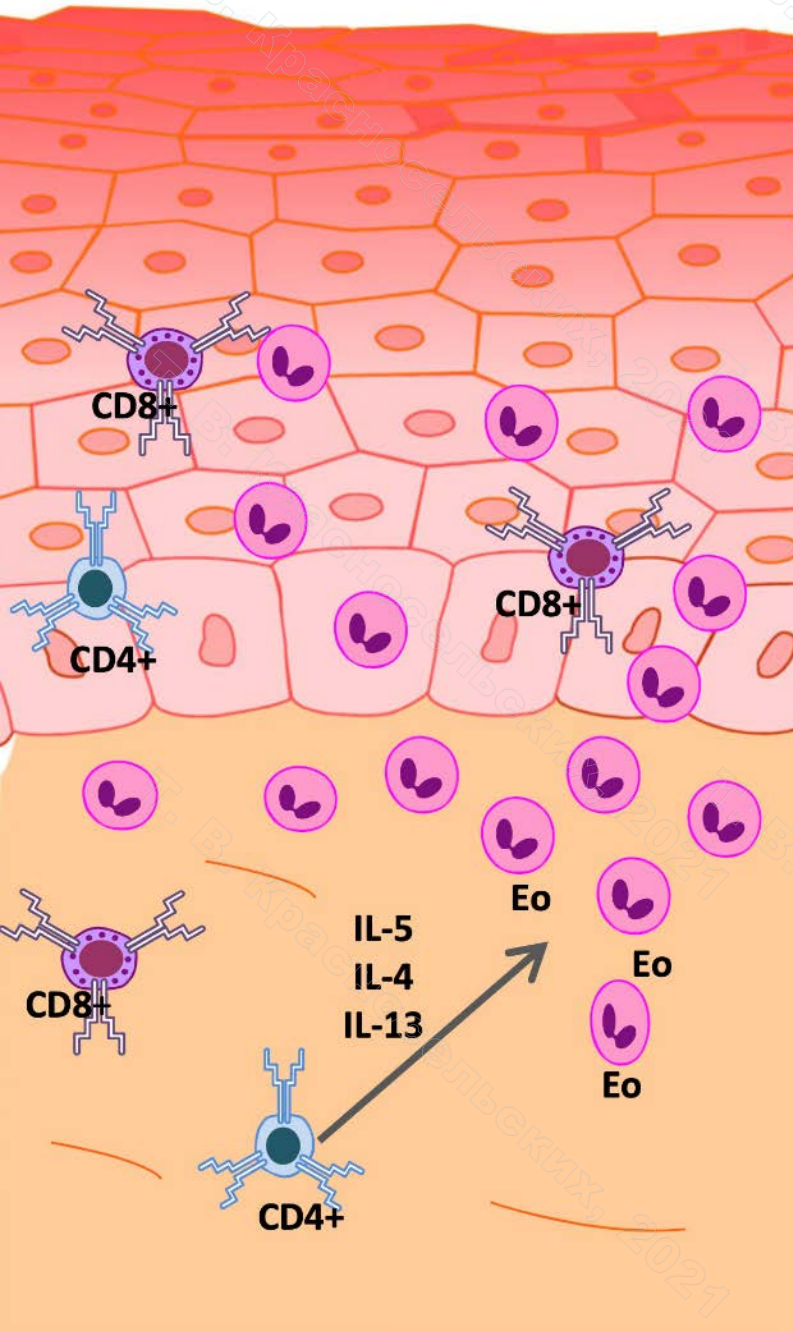
У больных нередко отмечают необъяснимо широкую перекрестную непереносимость ЛС с различной химической структурой

В 10-20% случаев установить причинно-значимый препарат не удастся

ОСОБЕННОСТИ DRESS-СИНДРОМА

1. Длительный латентный период между приемом препарата и появлением симптомов (от 2 недель до 3 месяцев, в среднем – 1-1,5 месяца)
2. Отсутствие связи с концентрацией причинно-значимого препарата в крови – через 3-4 дня после отмены ЛС симптомы могут парадоксально нарастать
3. После отмены препарата заболевание протекает с ремиссиями и обострениями в среднем 6-9 недель (иногда – до 12 мес.)

ПАТОГЕНЕЗ



- Гиперчувствительность замедленного типа (**IVb**) с участием Th2-лимфоцитов и эозинофилов
- DRESS-синдром – лекарственно-индуцированная иммунная реакция, которая в организме предрасположенных пациентов приводит к каскадной реактивации герпесвирусов (HHV-6, EBV, HHV-7, CMV, VZV) и противовирусному иммунному ответу с повреждением тканей
- Имеется генетическая предрасположенность

Прием лекарственного препарата

Нарушение метаболизма ЛС, накопление
его промежуточных продуктов

Распознавание ЛС (гаптенов) антиген-презентирующими
клетками (с участием продуктов генов HLA),
представление их наивным Т-лимфоцитам

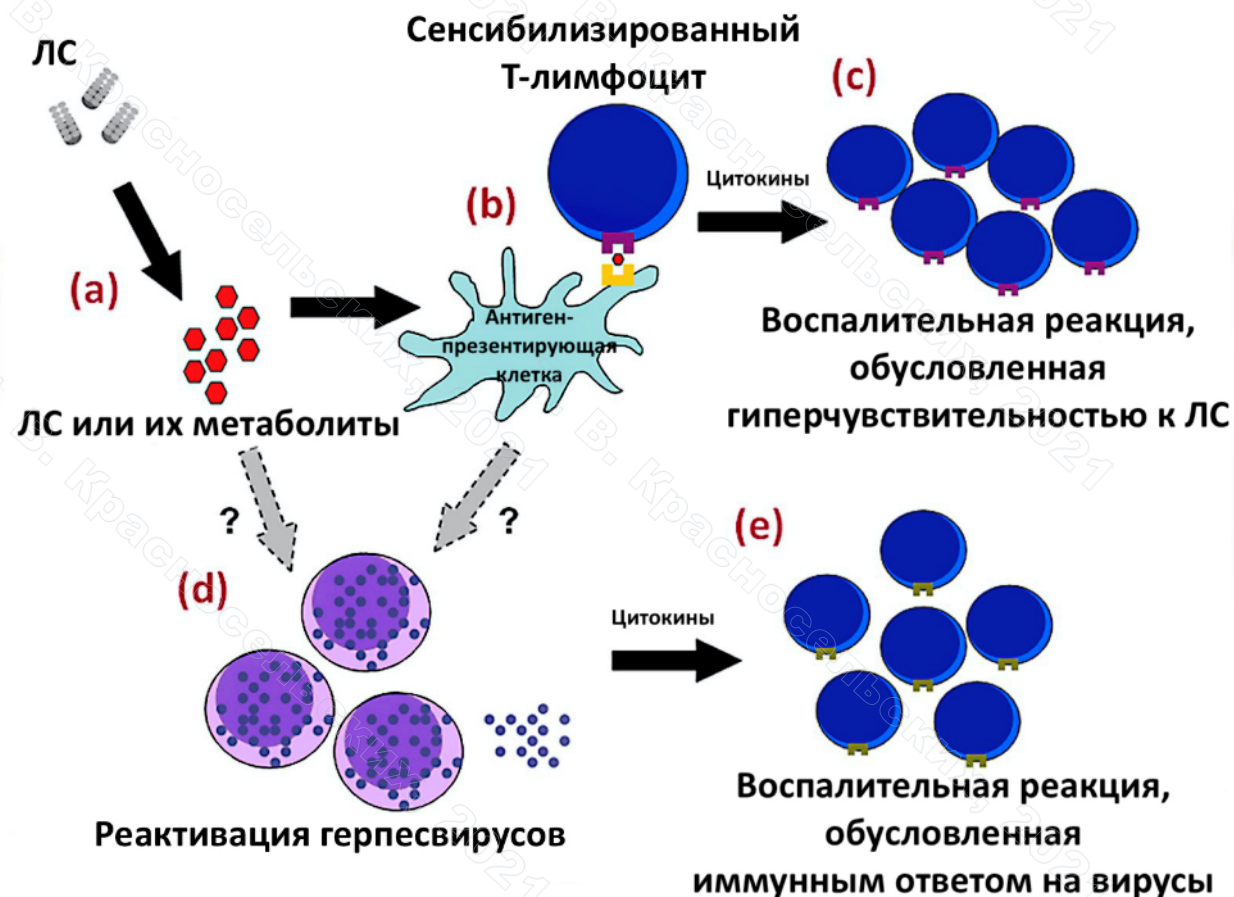
Сенсибилизация и активация
CD4+ Т-лимфоцитов

Реактивация латентных герпесвирусов,
персистирующих в Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах

Активация цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов
против вирусных антигенов

Выброс цитокинов («цитокиновый шторм»)

Поддержание воспаления
после отмены ЛС



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Лихорадка $>38,0$ °C (90-100% сл.) – за несколько дней до появления сыпи, подъемы температуры продолжаются несколько недель, несмотря на отмену препарата
- Высыпания (75-100% сл.) :
 - пятнисто-папулезные (кореподобные) или сливные эритематозные (у 20-30% больных возможно развитие эритродермии)
 - зудящие
 - шелушащиеся (на стадии разрешения)
 - возможно появление мишеневидных, уртикарных, везикулезных, пустулезных, пурпурозных, буллезных высыпаний
- Локализация высыпаний: сначала появляются на лице, верхней половине туловища и верхних конечностях, затем – на нижних конечностях
- Характерен диффузный отек лица (76%), особенно периорбитальной области (25%) – показатель тяжести процесса, отек гениталий и конечностей
- $> 50\%$ сл. – поражение слизистой оболочки рта, губ
- Часто – двустороннее увеличение слюнных желез – как при эпидемическом паротите (реактивация вируса?), выраженная ксеростомия, приводящая к дисфагии





DRESS



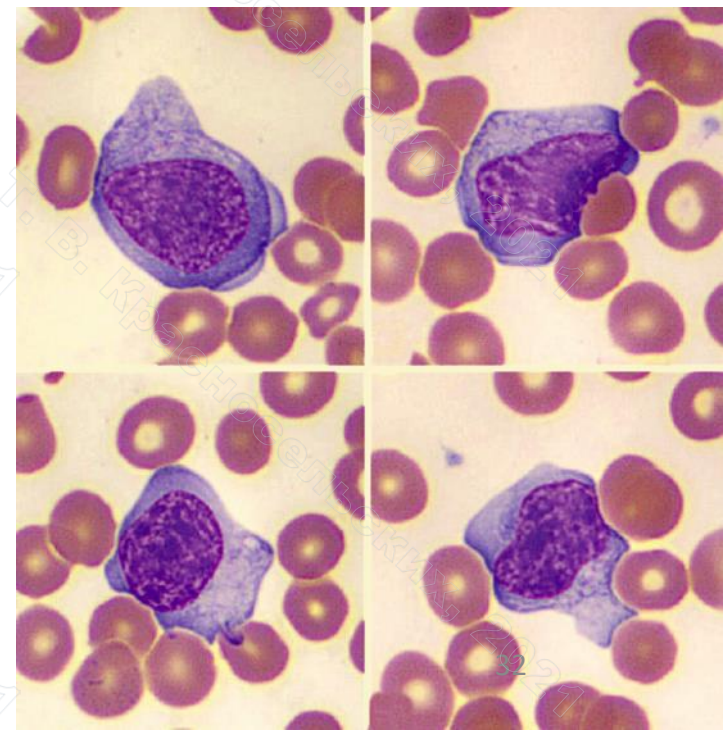






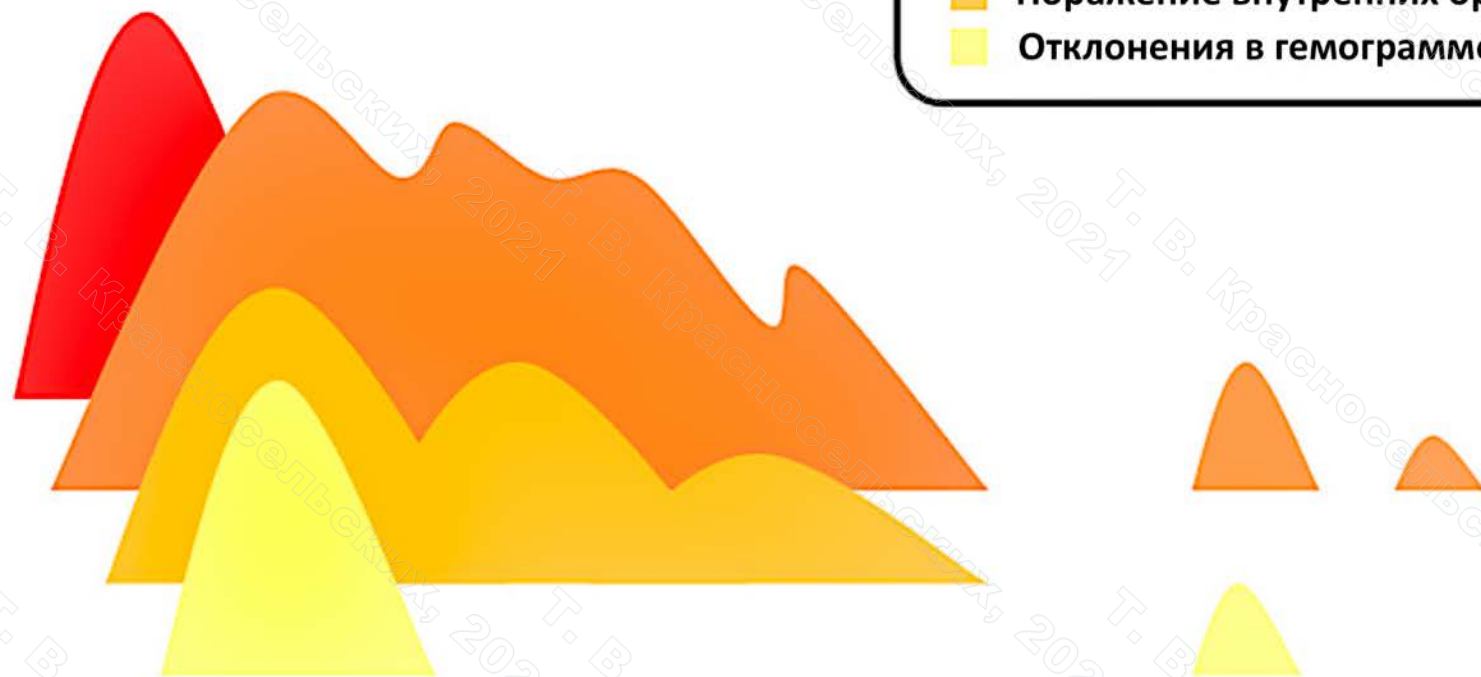
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Ранний симптом – увеличение лимфоузлов (54-75% сл.)
 - более 2 см в диаметре
 - болезненны
 - вовлечение минимум 2 групп лимфоузлов
 - особенно часто – шейные, подмышечные и паховые
 - постепенно уменьшаются после отмены препарата
- Изменения в гемограмме:
 - лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$
 - наличие более 5% атипичных лимфоцитов (как при инфекционном мононуклеозе) (у 27-81% больных) – преимущественно активированные CD8+ Т-лимфоциты
 - эозинофилия более 10% (у 52-95% больных) – ассоциирована с формированием эозинофильных инфильтратов во внутренних органах
 - тромбоцитопения – у 25% больных



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Лихорадка
- Высыпания на коже
- Поражение внутренних органов
- Отклонения в гемограмме



Латентный период
(3-12 нед.)

Каскадная реактивация герпесвирусов



HHV-6



EBV



HHV-7



CMV



VZV

Время

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

- Гепатит (50-80% сл.) – чаще безжелтушный, с гепатоспленомегалией, ↑АЛТ (> 100 Ед/л), АСТ, билирубина, ЩФ; на биопсии – массивный воспалительный лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат, гепатонекроз
- Поражение почек (11-40%) – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность с протеинурией, гематурией, ↑креатинина, ↑мочевины, ↓ клубочковой фильтрации (часто – при приеме аллопуринола)
- Поражение легких (2,6-10%) – острый интерстициальный эозинофильный пневмонит, плеврит, ОРДС – прогрессирующий кашель, одышка, неоднородная очаговая инфильтрация на рентгенограмме/КТ, эозинофилия жидкости бронхоальвеолярного лаважа (часто – при приеме миноциклина, абакавира)

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ (2)

- Другие поражения ЖКТ (8%) – колит, гастроэнтерит, панкреатит с диареей, выраженные электролитные нарушения, желудочно-кишечное кровотечение
- Миокардит (4-27%) (часто – при приеме **ампициллина**) – боль в грудной клетке, одышка, тахикардия, аритмия, гипотония, левожелудочковая недостаточность, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ, ↑ тропонина, ↑ КФК, Rg: кардиомегалия; может развиваться спустя недели и месяцы (до 4 мес.) после разрешения остальных симптомов и нормализации лабораторных показателей
- Поражение НС (энцефалит, менингит) – головная боль, судороги, параличи черепных нервов, двигательные нарушения
- Миалгия, артрит (20%)

ДИАГНОСТИКА

- Клинический анализ крови
- Общий анализ мочи, суточная потеря белка
- Биохимическое исследование крови: АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, ЩФ, креатинин, КФК, ЛДГ, глюкоза, общий белок и белковые фракции, С-РБ, ферритин, триглицериды, Na, K, Ca, паратгормон, коагулограмма, липаза
- Антинуклеарный фактор
- Посев крови на стерильность
- Количественная ПЦР на HHV-6, -7, EBV and CMV
- Патоморфологические изменения неспецифичны

ЛЕЧЕНИЕ

- Отмена причинно-значимого препарата
- **При легком течении:** антигистаминные препараты, топические ГКС, эмоленты
- **При висцеральных поражениях:** системные ГКС – преднизолон до 1-1,5 мг/кг/сут (в среднем 40-60 мг/сут) с медленным снижением дозы. Длительность терапии – 2-6 мес. При быстрой отмене ГКС возможен рецидив вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы
- **При неэффективности пероральных ГКС или угрожающих жизни осложнениях:**
 - пульс-терапия метилпреднизолоном (30 мг/кг в/в в течение 3 дней)
 - иммунодепрессанты (циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил)
 - в/в иммуноглобулин (ВВИГ) 2 г/кг/сут 5 дней (в сочетании с ГКС)
 - плазмаферез (в том числе в комбинации с ВВИГ)

ЭПИДЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

ЭПИДЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Эпидермолиз – утрата связи между эпидермисом и дермой в области базальной мембраны вследствие повреждения контактов в полудесмосомах, приводящая к образованию субэпидермальной полости

ЭАР – редко встречающиеся острые жизнеугрожающие поражения кожи и слизистых оболочек, индуцируемые преимущественно приемом лекарственных препаратов и/или инфекциями

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА



Stevens, Albert Mason (1884-1945) –
американский хирург



Johnson, Frank Chambliss (1894-1934) –
американский педиатр

Описан в **1922 г.** у двух
детей как
распространенная сыпь,
сопровождаясь
продолжительной
лихорадкой, тяжелым
стоматитом и гнойным
конъюнктивитом

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА



А. Лайелл в **1956 г.** описал 4 пациентов с «высыпаниями, клинически и по ощущениям пациентов очень напоминавшими ожог кожи» и предложил термин «токсический эпидермальный некролиз»

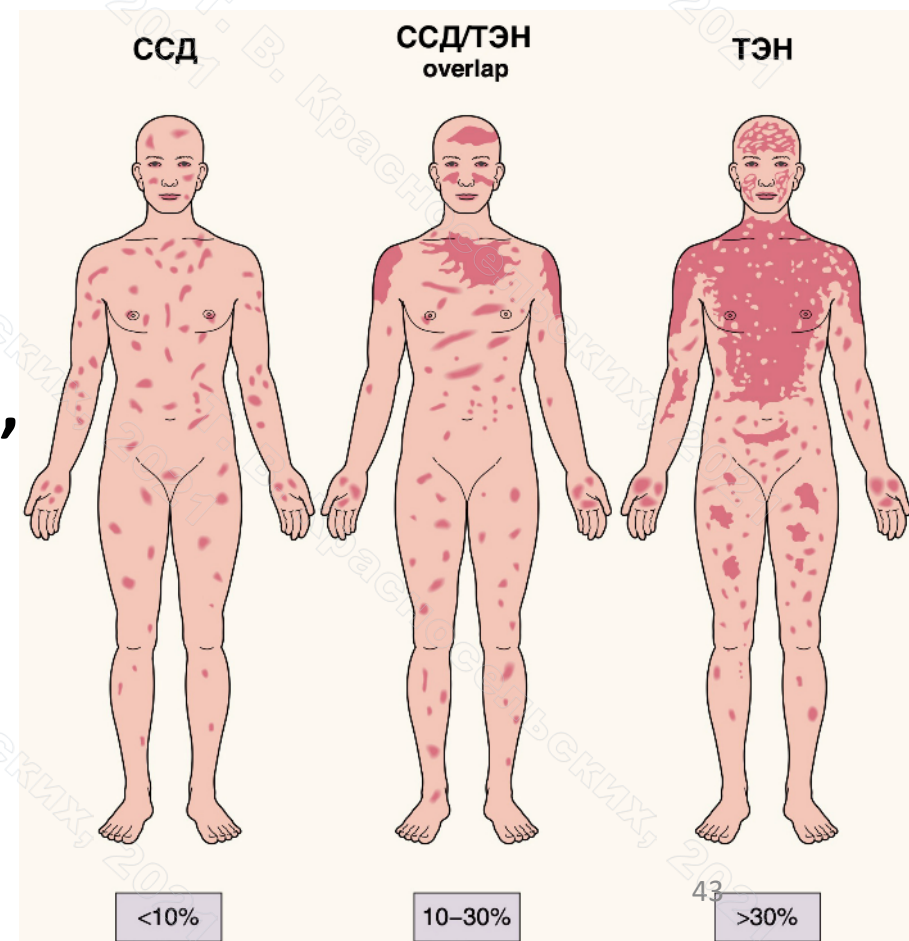
Lyell, Alan (1917–2007) – шотландский дерматолог

- В течение долгого времени синдром Стивенса-Джонсона расценивали как крайне тяжелый вариант многоформной эритемы, впервые описанной F. Hebra в 1866 г.
- Токсический эпидермальный некролиз длительно рассматривали как тяжелейшую форму медикаментозной токсикодермии
- В настоящее время синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) рассматривают как **разные по тяжести течения клинические варианты единого патологического процесса – самостоятельной нозологии**

ЭПИДЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

В зависимости от площади эпидермолиза выделяют:

1. Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) – **менее 10%** поверхности кожи/слизистой оболочки [L51.1]
2. Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром Лайелла – **более 30%** поверхности кожи/слизистой оболочки [L51.2]
3. **Overlap ССД/ТЭН** (промежуточная форма) – поражение **10-30%** поверхности кожи/слизистой оболочки



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Частота ССД – 1,2-6,0 случая : 1 000000, ТЭН – 0,4-1,2 случая : 1 000000 населения
- Сведения о гендерных различиях заболеваемости противоречивы
- ССД/ТЭН встречаются во всех возрастных группах, чаще у лиц 20-40 лет и крайне редко в первые 3 года жизни ребенка
- Сезонность – преимущественно зимой и осенью
- **Группы риска:**
 - лица с низкой активностью печеночной N-ацетилтрансферазы – «медленные ацетиляторы»
 - лица с иммуносупрессией (ВИЧ-инфицированные – риск повышен в 1000 раз, онкобольные, лица с диффузными заболеваниями соединительной ткани)
 - получающие одновременно лучевую терапию и противосудорожные препараты (чаще всего при опухолях головного мозга)
 - у азиатских народов (китайцы, тайцы, малазийцы) гены HLA B1502 и HLA B5801 ассоциированы с ССД/ТЭН на фенитоин/карбамазепин, а у европейцев HLA B5801 связан с ССД/ТЭН на аллопуринол

ЭТИОЛОГИЯ

- Прием лекарственных препаратов (80-85% сл. ТЭН и 50% сл. СДС)
- Вакцинация (вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гриппа)
- Инфекции: **вирусные** (ВПГ, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, гриппа, Коксаки, парвовирус В19, кори, эпидемического паротита, аденовирусы и др.), **бактериальные респираторные** (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycobacterium tuberculosis*) и **кишечные** (сальмонеллез, иерсиниоз), **грибковые** (*Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, дерматофиты)
- Идиопатический ССД/ТЭН – 25-50% случаев

Среди триггерных факторов у взрослых пациентов основную роль играет прием лекарственных препаратов, у детей – инфекции

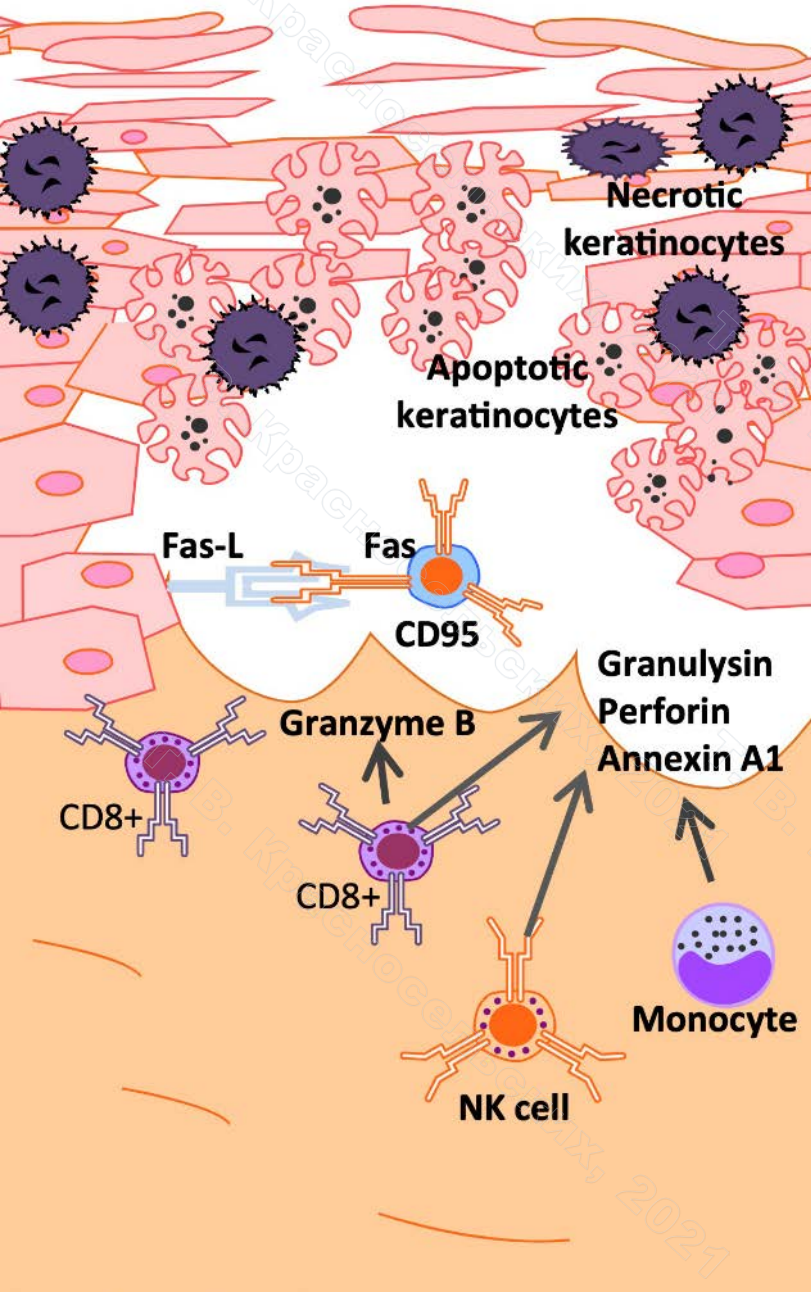
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ССД/ТЭН

Более 100 препаратов, чаще – средства
с длительным периодом полувыведения

- Антиподагрический: **аллопуринол**
- Антибактериальные: сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, макролиды
- Противоэпилептические: **карбамазепин**, фенитоин, фенобарбитал, ламотриджин
- НПВС: оксикамы (мелоксикам, пироксикам и др.), парацетамол, ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота
- **Антиретровирусные** (невирапин)

**Предугадать возникновение ССД/ТЭН как реакцию на терапевтическую дозу
лекарственного средства практически невозможно**

Blisters, detachment of epidermis



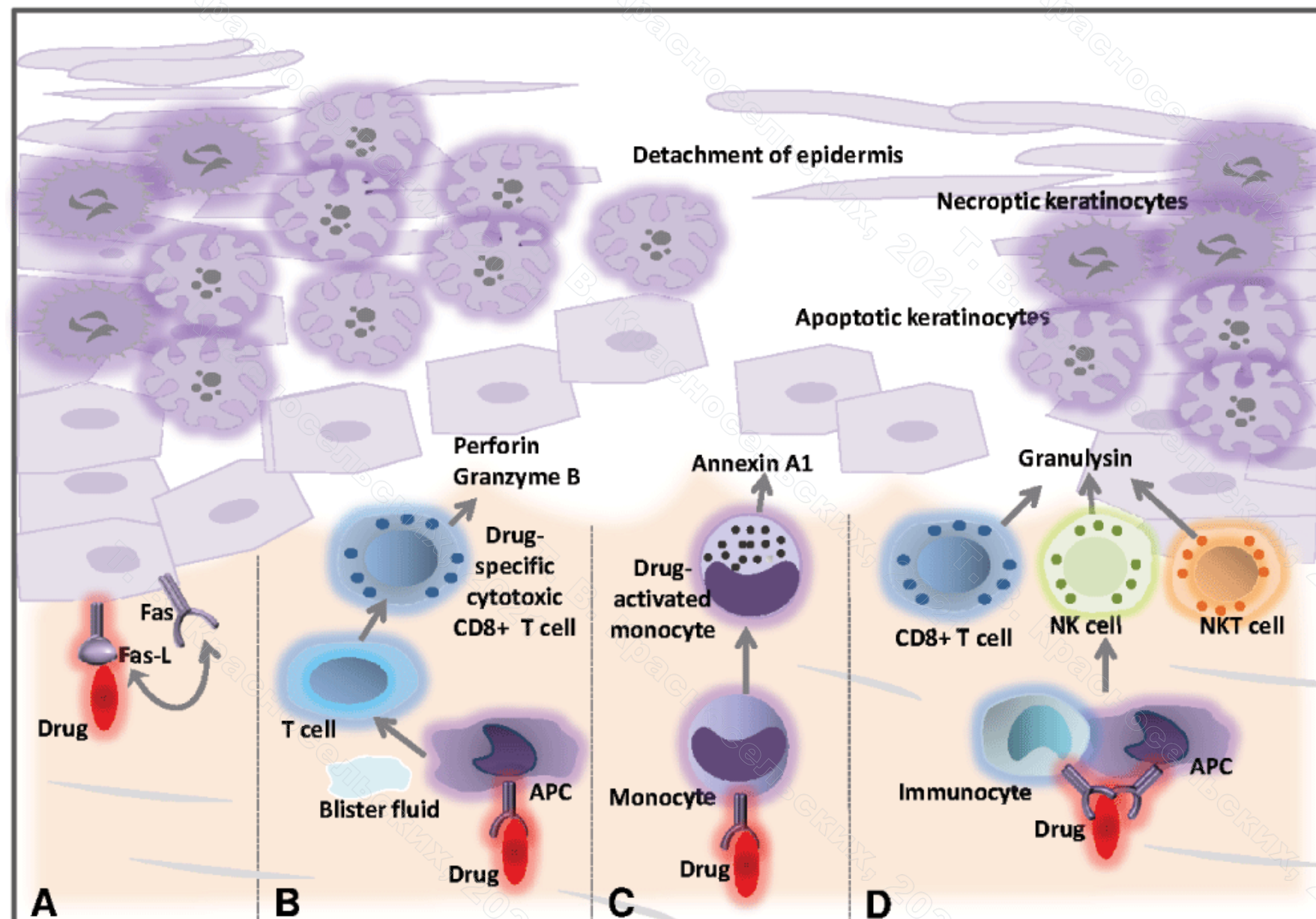
ПАТОГЕНЕЗ

- Гиперчувствительность замедленного типа (**IVc**) с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров, CD8+) и NK-клеток, главная функция которых – лизис поврежденных клеток
- Массивный, неконтролируемый **апоптоз** базальных кератиноцитов → **эпидермолиз**

Формы гибели клетки:

- **Некроз** (греч. νεκρός – мертвый) – процесс пассивной массивированной дегенерации и лизиса клеток в ответ на воздействие повреждающего фактора с развитием воспаления = патологическая форма клеточной смерти
- **Апоптоз** (греч. ἀπόπτωσης – от ἀπό- «от-» + πτῶσις «падение») – активный, физиологический процесс запрограммированной избирательной гибели отдельных клеток, строго контролируемый организмом, являющийся обязательным компонентом жизнедеятельности многоклеточных организмов, направленный на элиминацию мутантных, опухолевых клеток и т.п. («cell suicide»)

Предполагаемые механизмы патогенеза ССД/ТЭН



Апоптоз может быть результатом комбинированного действия различных механизмов, которые функционально тесно

взаимосвязаны:

A. Fas-опосредованный путь апоптоза
(активация Fas – «рецептора смерти» – на поверхности базальных кератиноцитов)

В. перфорин-гранзимовый путь
(апоптоз, запускаемый белками перфорины и гранзимами, содержащимися в гранулах CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток)

С. Гибель кератиноцитов, вызванная белком аннексином, секретируемым моноцитами

Д. Гибель кератиноцитов, вызванная белком гранулизином, секретируемым CD8+ Т-лимфоцитами и NK-клетками

Схема развития апоптоза

Активация апоптоз-индуцирующего пути



Активация внутриклеточных протеаз – каспаз



Деградация клетки: фрагментация ДНК, пикноз ядра, гидролиз цитоскелета и др.



Клетка разрушается на фрагменты, окруженные цитоплазматической мембраной (апоптотические тельца)



Апоптотические тельца быстро фагоцитируются макрофагами, минуя развитие воспалительной реакции («дермальное безмолвие»)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Триада симптомов:

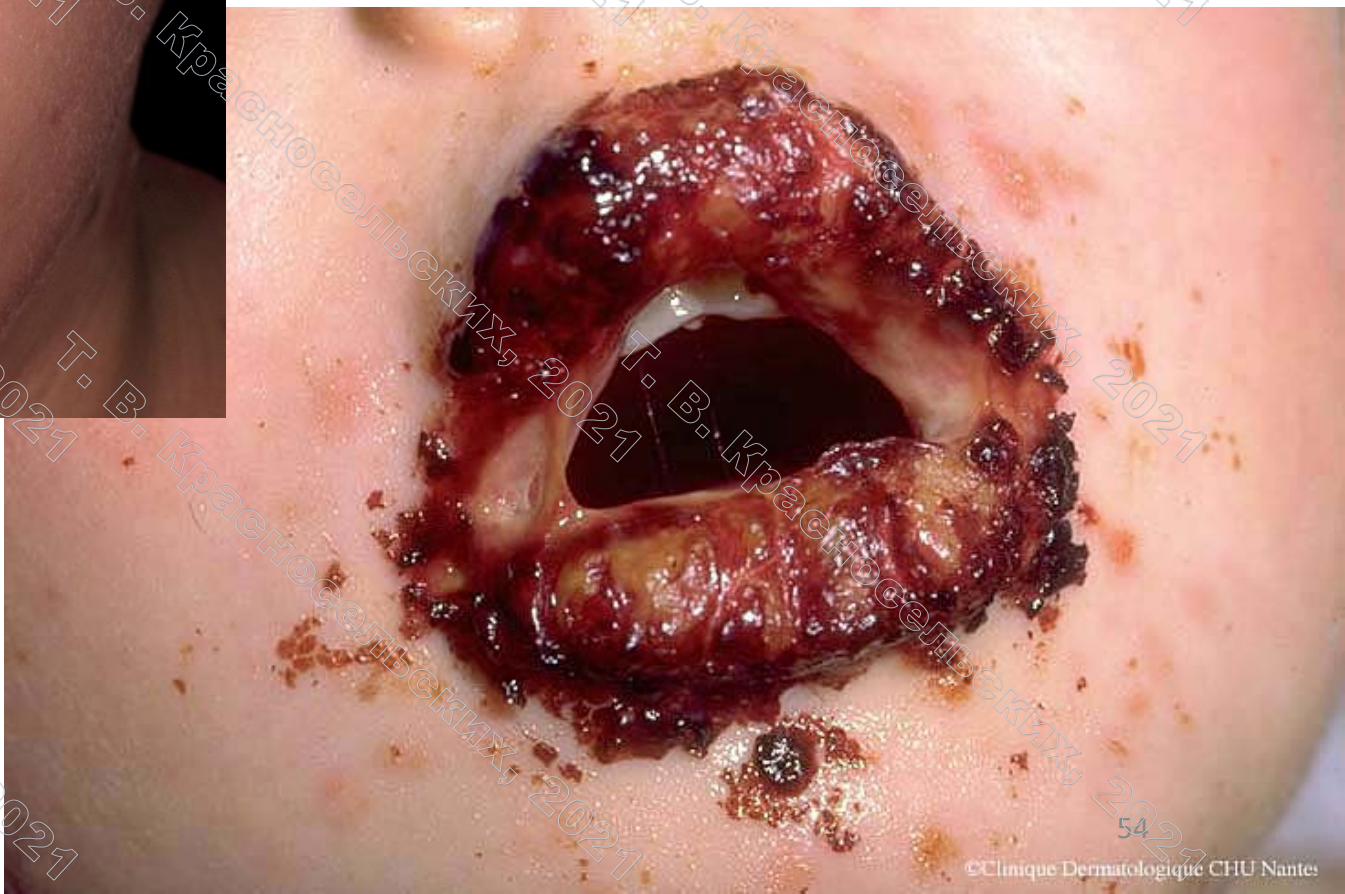
- Эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек
- Болезненная эритема и пятнистые мишеневидные элементы на коже
- Отслойка эпидермиса
- Синдром интоксикации
- Мультиорганные поражения

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- **Инкубационный период** (между началом приема препарата и началом заболевания) – 2-8 недель (в среднем 7-21 день), при реэкспозиции – часы-2 суток
- **Продромальные явления** (от 1 сут. до 3 нед., в среднем 1-3 дня): лихорадка, жжение в глазах, боль в горле, мышцах, суставах, интенсивная головная боль
- У 90% пациентов – **поражение слизистых оболочек**:
 - стоматит: жгучая боль во рту и горле, гиперсаливация, дисфагия, затруднение артикуляции; геморрагические пузыри, болезненные эрозии, отек языка
 - хейлит: кровоточащие эрозии, толстые геморрагические корки
 - блефарит (эритема и отек век), острый кератоконъюнктивит (светобоязнь, эрозии и язвы роговицы), увеит
 - баланит, уретрит, вульвовагинит

При ТЭН – поражение слизистой дыхательных путей (25% сл.) и ЖКТ (эзофагит, диарея)









SJS mucositis



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Внезапно и стремительно появляется полиморфная сыпь преимущественно на туловище, лице, шее, проксимальных отделах конечностей (кожа волосистой части головы всегда интактна!):

- **Эритема:** отечная, болезненная, темно-красная или багрово-синюшная, впоследствии приобретает пепельный оттенок, имеет тенденцию к быстрому слиянию в области грудины, лица, ладоней и подошв
- **Мишеневидные пятна** («пятнистые атипичные мишени»): имеют только две зоны цвета (центральную – темно-красную, на которой часто располагается пузырь, и периферическую – более светлую) и/или нечеткие контуры
- Вялые **пузыри** с серозными или серозно-геморрагическим содержимым появляются на эритематозных пятнах в течение нескольких часов → обширные, сливные, ярко-красные, влажные, болезненные **эрозии**, окаймленные обрывками покрышек пузырей (эпидермальный «воротничок»)





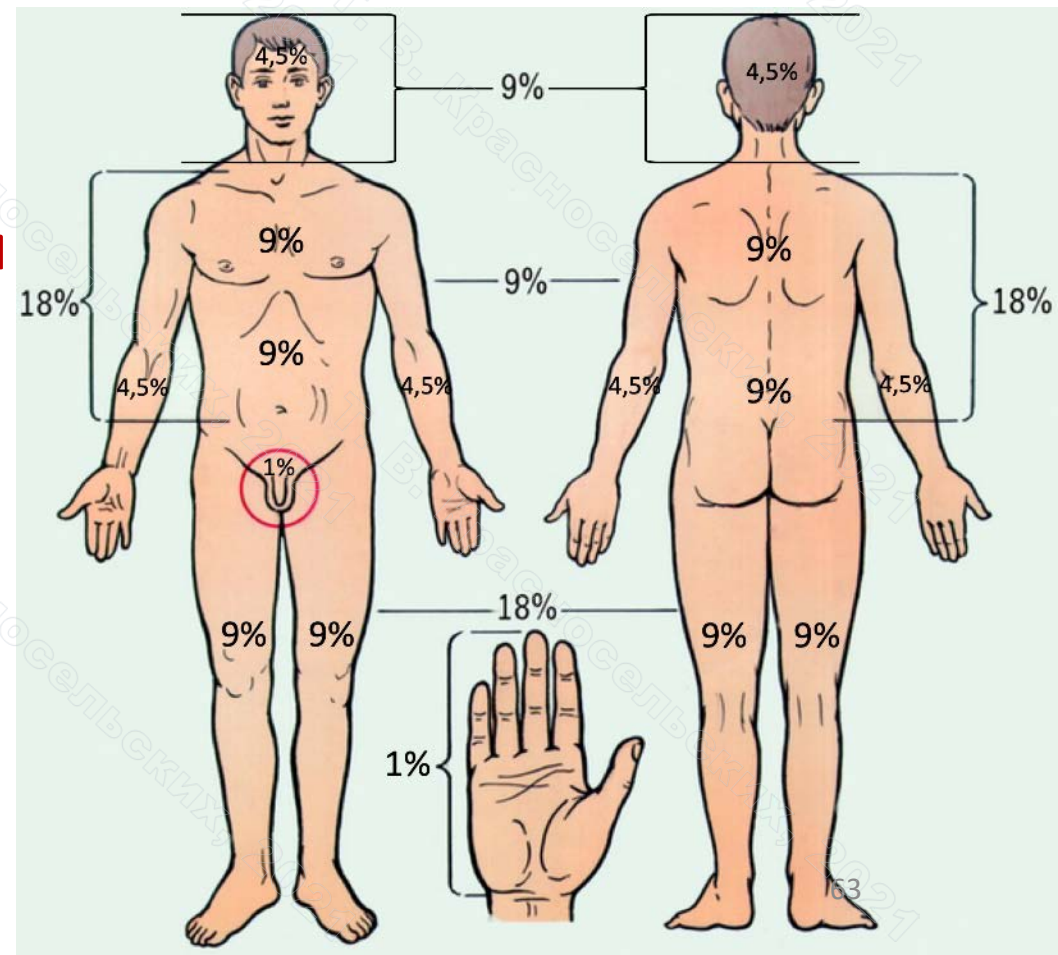


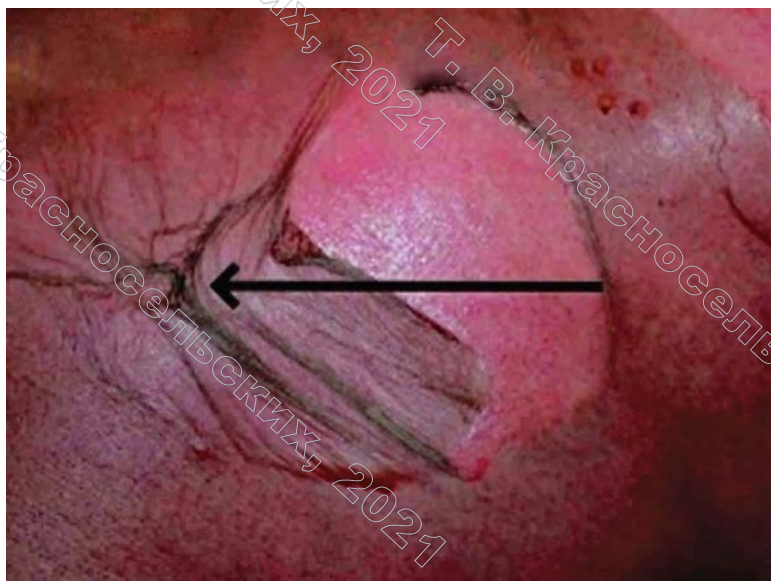
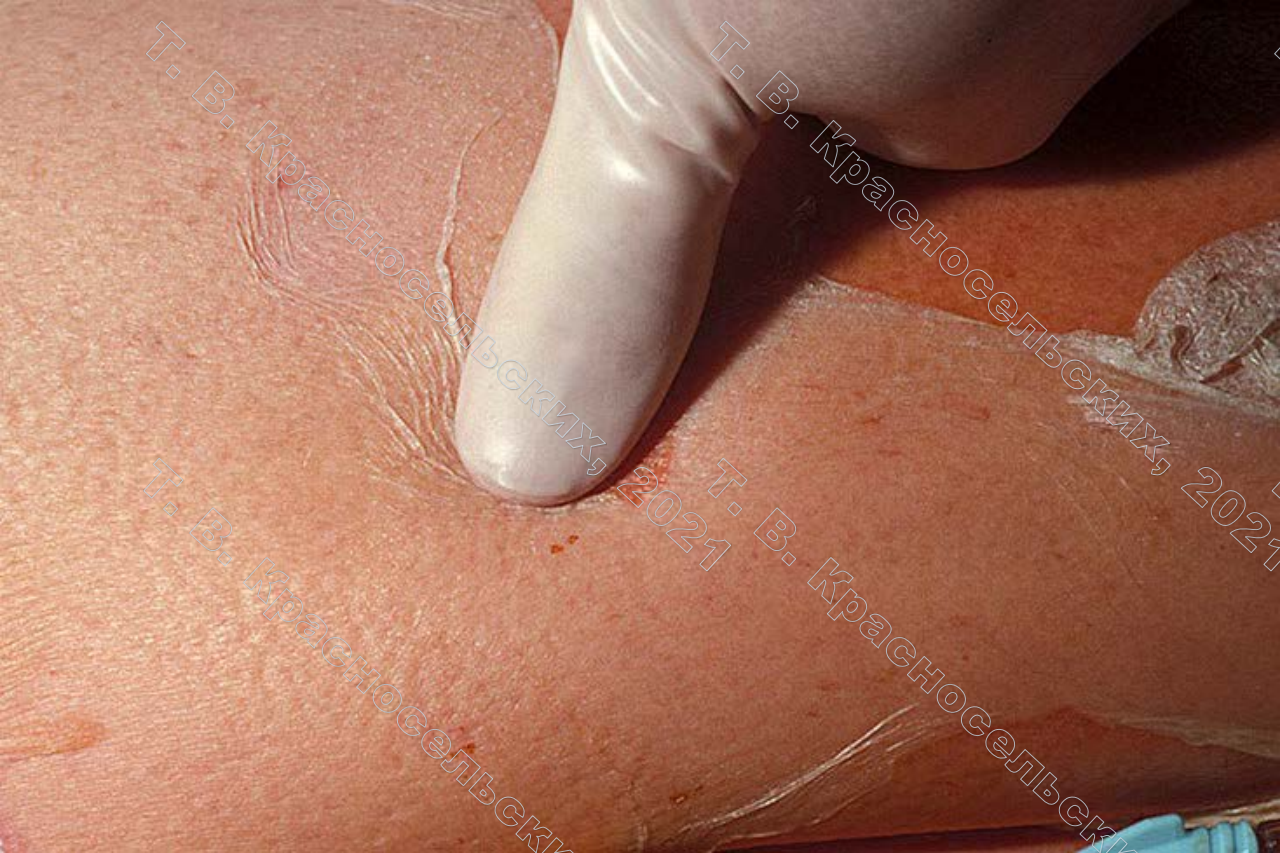


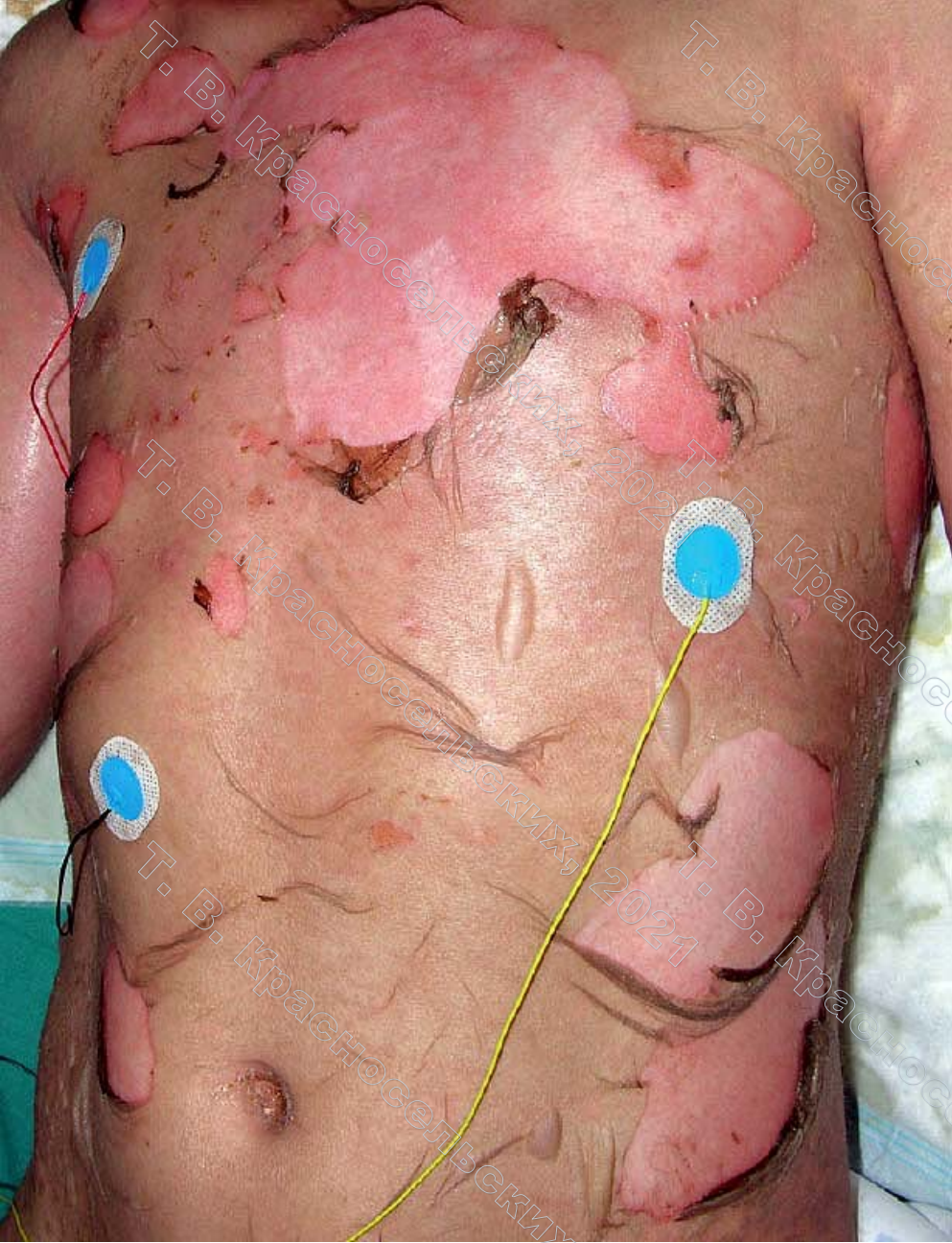


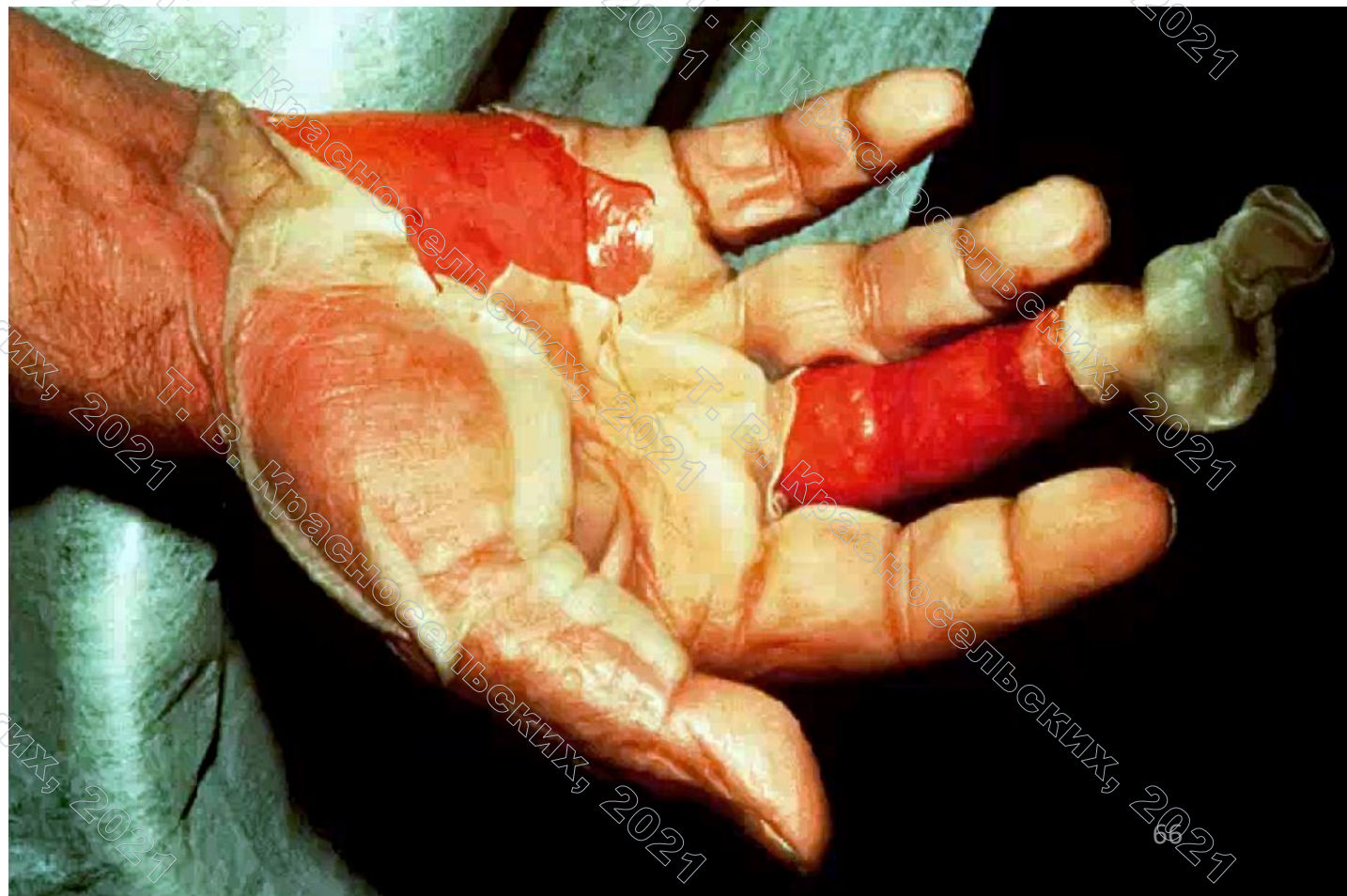
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Отслойка эпидермиса происходит как в зоне эритемы, так и на неизмененной на вид коже → обширные мокнущие, кровоточащие участки отслоения эпидермиса от дермы
- Отслоившиеся пласты эпидермиса напоминают влажную папиросную бумагу (+ симптом «мокрого белья» или сползания эпидермиса)
- Площадь эксфолиации достигает максимума в течение 72 ч после манифестации
- Площадь эксфолиации у взрослых определяют, используя «правило девяток», а у детей – «правило ладони»







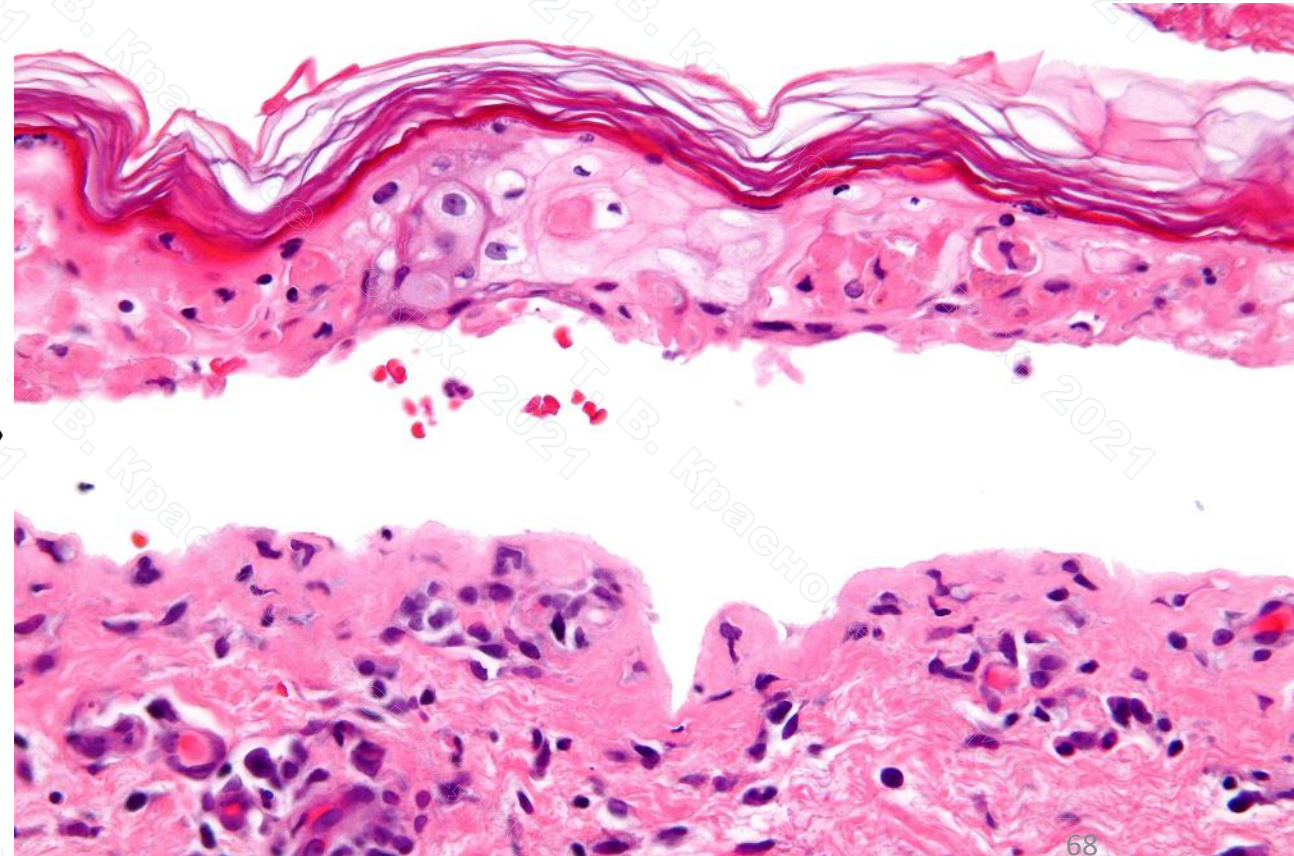


ДИАГНОСТИКА

- Клиническая картина: сочетание поражения слизистых оболочек и кожи (болезненная эритема!), лихорадки и симптомов ОРВИ должно настораживать
- Анамнез
- Клинический анализ крови: анемия, лимфопения, эозинофилия (редко); нейтропения является неблагоприятным прогностическим признаком
- Лабораторное обследование для поиска возможных инфекционных триггеров (серологическая и ПЦР-диагностика)

ДИАГНОСТИКА

- Патоморфологическое исследование (срочное – криостатные срезы):
 - тотальный некроз всех слоев эпидермиса
 - отслойка эпидермиса с образованием субэпидермальных пузырей
 - вакуольная дегенерация клеток в глубоких слоях эпидермиса
 - в дерме воспалительный (лимфоцитарный) инфильтрат
 - выражен незначительно или отсутствует («дермальное безмолвие» – Lyell)
- При иммуноморфологическом исследовании иммуноглобулины и комплемент в эпидермисе и дерме не выявляют



ЛЕЧЕНИЕ

- Международных стандартов ведения пациентов с ССД/ТЭН, основанных на принципах доказательной медицины, нет, универсальный алгоритм терапии не разработан
- Единые согласительные национальные документы в РФ также не разработаны, существуют профессиональные руководства для педиатров, дерматовенерологов, аллергологов и клинических иммунологов
- **Цели лечения:** улучшение общего состояния пациента, регресс высыпаний, предупреждение развития осложнений и рецидивов заболевания
- 1. Немедленная **отмена препарата**, спровоцировавшего развитие ЭАР (в сомнительных случаях – отменить все препараты, не являющиеся жизненно необходимыми, в особенности те, прием которых был начат в течение предшествовавших 8 недель), **выведение препарата** из организма
- 2. **Транспортировка** больного в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение

ЛЕЧЕНИЕ (2)

3. Системные глюкокортикостероидные препараты:

- преднизолон 90-150 мг/сут в/м или в/в или
- дексаметазон 12-20 мг/сут в/м или в/в
- ? – короткий курс в сверхвысоких дозах:
преднизолон 10 мг/кг/сут или дексаметазон 1,5 мг/кг/сут в течение 3-4 дней
- ? – вообще не вводить (замедляют эпителизацию)
- ? – сочетать с в/в введением человеческих иммуноглобулинов

4. Введение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ):

- полиспецифичные иммуноглобулины, преимущественно IgG, полученные из плазмы большого числа (от 3000 до 10000 чел.) здоровых доноров
- содержат широкий спектр антител против часто встречающихся чужеродных антигенов, растворимые рецепторы – CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и некоторые цитокины
- вводят по 3 г/кг в течение 3-4 дней
- подавляют Fas-рецепторы (останавливают один из путей апоптоза)

ЛЕЧЕНИЕ (3)

5. Дезинтоксикация и поддержание водно-

электролитного баланса – глюкозо-солевые растворы по 400 мл в/в капельно, на курс 8-10 вливаний:

0,9% раствор NaCl

раствор глюкозы 5%

Рингер лактат (NaCl+KCl+кальция хлорида гексагидрат+натрия лактат)

Трисоль (NaCl+KCl+натрия бикарбонат)

Ацесоль (NaCl+KCl+натрия ацетат)

Плазма-Лит 148 (NaCl+KCl+MgCl₂+натрия ацетат+натрия глюконат) и др.

6. Системная антибиотикотерапия (комбинация 2-3 препаратов):

- **с антистафилококковой активностью** (амоксциллин +клавулановая кислота → азитромицин → ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин)
- **с активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры** (цефаперазон/сульбактам, имипенем или меропенем, пиперациллин+тазобактам, амикацин)
- **с активностью в отношении анаэробов** (метронидазол)

ЛЕЧЕНИЕ (4)

? Другие средства:

- циклоспорин 3 мг/кг в течение 10-14 дней с постепенной отменой (блокирует активность CD8+ Т-Л и апоптоз)
- циклофосфамид 300 мг/сут в течение 3 дней
- антагонист ФНО инфликсимаб – 5 мг/кг
- антикоагулянты (гепарин) – профилактика ДВС-синдрома
- обезболивающие (опиаты – фентанил, меперидин)
- анксиолитики (гидроксизин)

7. Уход за кожей и слизистыми оболочками:

- не следует проводить обширное и агрессивное удаление некротически измененного эпидермиса, поскольку он не является преградой для реэпителизации
- антисептики: р-р перекиси водорода 1%, р-р хлоргексидина 0,05%, р-р перманганата калия, водные р-ры анилиновых красителей
- ранозаживляющие средства, неадгезивные атравматичные раневые покрытия
- глаза: капли с ГКС (дексаметазоном), препараты типа «искусственной слезы», механическая деструкция ранних синехий
- слизистая оболочка рта: орошение и полоскания антисептическими (хлоргексидин, повидон-йод) или противогрибковыми (клотримазол) р-рами несколько раз в день, местные анестетики (бензокаин, 2% лидокаин), стимуляторы эпителизации

ПРОГНОЗ

- Летальность при ССД – **5,0-7,5%**, при ТЭН – **25-50%**
(в среднем **25-35%**)
- Тяжесть и темпы прогрессирования ССД/ТЭН напрямую связаны с ранним выявлением, немедленной отменой и элиминацией ЛС/триггерного фактора
- Распространенное отслоение эпидермиса и образование обширных эрозий на коже и слизистых оболочках сопровождаются:
 - тяжелыми водно-электролитными нарушениями
 - массивной потерей белка
 - развитием сепсиса, ввиду потери барьерной функции (основная причина смерти – сепсис, вызванный *Staph. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*)

Шкала прогноза летального исхода при ССД/ТЭН – SCORTEN*

(A Severity-of-Illness **Score** for **T**oxic **E**pidermal **N**ecrolysis)

Тяжесть ССД/ТЭН оценивают в течение первых 24 ч наблюдения по 7 независимым факторам риска:

Фактор риска	0	1
Возраст	< 40 лет	> 40 лет
Наличие онкологических и гематологических заболеваний	Нет	Есть
ЧСС	< 120 уд/мин	> 120 уд/мин
Уровень мочевины в крови	< 10 ммоль/л	> 10 ммоль/л
Уровень глюкозы в крови	< 14 ммоль/л	> 14 ммоль/л
Уровень бикарбоната в крови	> 20 ммоль/л	< 20 ммоль/л
Площадь отслойки эпидермиса	<10%	> 10%

Балл	Летальность
0-1	3,2%
2	12,1%
3	35,3%
4	58,3%
5 и более	> 90%

* Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. Journal of Investigative Dermatology, 2000; 115 (2): 149-153.

НЕГАТИВНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Острая почечная недостаточность
- Пневмония
- Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- Гипокалиемия и гиперкалиемия
- Сопутствующие злокачественные заболевания
- Поражение большой площади поверхности кожи (больше 30%)

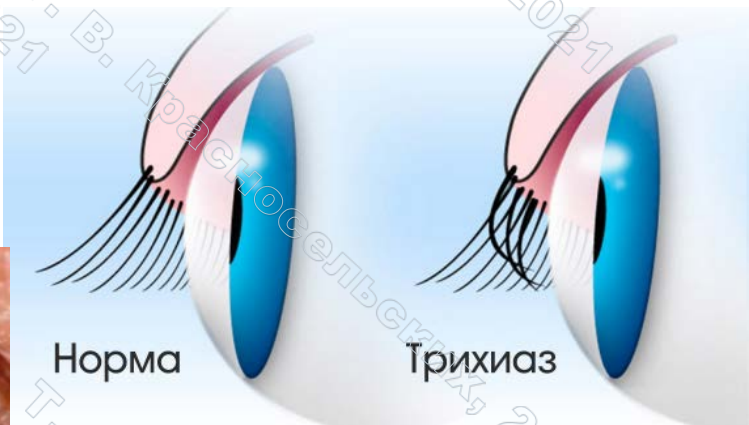
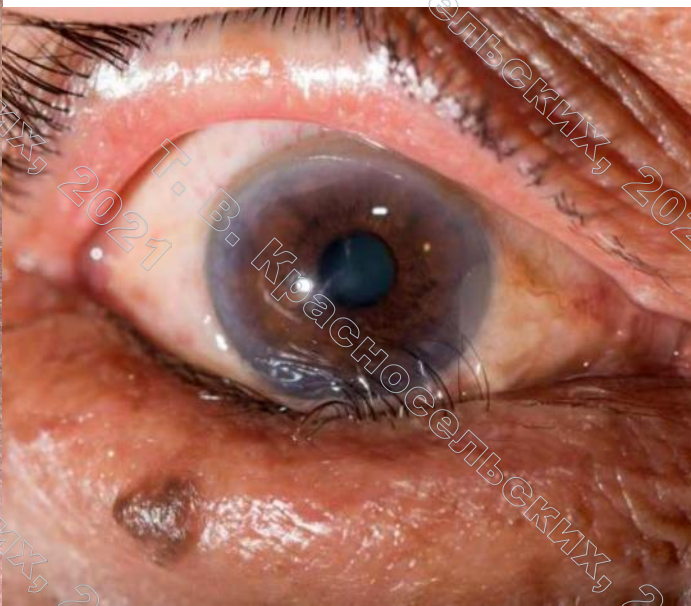
ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ В ЛЕЧЕНИИ

- Запоздалая диагностика
- Неправильная тактика лечения
- Недостаточное знание современных препаратов
- Отсутствие современных препаратов

ПРОГНОЗ

- При благоприятном течении регенерация кожи занимает 2-3 недели, повторных высыпаний в зоне ранее пораженных участков обычно не наблюдается, эпителизация на слизистых оболочках происходит медленнее
- Отдаленные неблагоприятные последствия (у 44% больных):
 - дисхромия кожи, формирование рубцов, алопеция, ониходистрофия, гипогидроз, ксеростомия
 - синдром «сухого глаза» (46%), хронический конъюнктивит, синехии конъюнктивы, трихиаз (16%), дистихиаз (14%), симблефарон (14%), энтропион (5%) или эктропион, потеря зрения (5%) и др.
 - стриктуры уретры, фимоз, синехии половых губ, стеноз влагалища, перианальные абсцессы и рубцы
 - стриктуры и стеноз пищевода





ПРОФИЛАКТИКА

- Поиск возможных инфекционных триггерных факторов в периоде реконвалесценции (через 1-3 мес.) и далее в динамике в течение 2-3 лет с целью предупреждения рецидивов
- Аллергологические пробы *in vitro* для выявления ЛС, вызвавших ЭАР, – через месяц после выздоровления (тестирование *in vivo* категорически запрещено!)
- Использование ЛС в строгом соответствии с инструкцией (показания, противопоказания с учетом возраста, расчет дозы на основе массы тела)
- Избегать полипрагмазии
- Зафиксировать информацию об ЭАР и причинном препарате на всех медицинских документах пациента, выдать ему паспорт больного аллергическим заболеванием (форма 135/у) и опознавательный браслет с указанием препаратов, вызвавших ЭАР