

И.Ю. Мельникова, В.М. Шайтор

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Токсико-аллергический дерматит у детей

ПО ДАННЫМ ВОЗ, БОЛЕЕ 15% ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗЕМЛИ СТРАДАЕТ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. В МЕГАПОЛИСАХ РОССИИ УРОВЕНЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ДОСТИГАЕТ 30–60%. ЧИСЛО ОБРАЩЕНИЙ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 3 ГОДА ВЫРОСЛО НА 18%. В ИХ ЧИСЛЕ ЛИДИРУЮЩЕЕ МЕСТО ЗАНИМАЮТ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК И ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ДЕРМАТИТЫ (СИНДРОМЫ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА И ЛАЙЕЛЛА), ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ МОЛНИЕНОСНЫМ ТЕЧЕНИЕМ И ЧАСТО НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ. В СТАТЬЕ ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ ПО ДАННОЙ ПРОБЛЕМЕ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОКАЗАНИЮ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ДЕТЯМ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ.

68

Контактная информация:

Мельникова Ирина Юрьевна,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой педиатрии № 1
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 191036, Санкт-Петербург,
Лиговский пр., д. 8,
тел. (812) 277-00-20
Статья поступила 28.04.2008 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

Исследования эпидемиологии аллергических заболеваний указывают на широкое их распространение и тенденцию к увеличению частоты их встречаемости. Согласно данным ВОЗ, более 15% детского населения Земли страдает аллергическими заболеваниями. В мегаполисах Российской Федерации уровень аллергической патологии среди населения достигает 30–60%, а число обращений за медицинской помощью по поводу острых аллергических состояний за последние 3 года выросло на 18% [1–3]. Лидирующее место занимают генерализованные аллергические реакции: анафилактический шок и токсико-аллергический дерматит (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла), характеризующиеся молниеносным течением и часто неблагоприятным исходом.

При анафилактическом шоке выделяют два ведущих клинических синдрома: острую дыхательную недостаточность и острую сосудистую недостаточность. Шок проявляется беспокойством, чувством страха, ощущением жара, головокружением, шумом в ушах, чувством сдавливания в груди с нехваткой воздуха, тошнотой, рвотой, эритемой. Отмечается бледность кожи, видимых слизистых, цианоз, пена у рта, прогрессирующее падение артериального давления, нитевидный пульс. Развивается ангионевротический отек лица и других частей тела, аллергический отек гортани, диспепсия, бронхоспазм, гемодинамические нарушения, судорожный синдром, нарушение дыхания и сознания. Летальный исход наступает при нарастающей дыхательной, сердечно-сосудистой и острой надпочечниковой недостаточности.

Для синдрома Стивенса–Джонсона (многоформная экссудативная эритема) характерны: острое начало, лихорадка, насморк, конъюнктивит, с первых часов — прогрессирующая экзантема в виде безболезненных темно-красных пятен, папул, везикул со склонностью к слиянию. Пузыри серозно-кровоянистого содержимого не содержат. Часто отмечается стоматит и наложение вторичной инфекции.

I.Y. Mel'nikova, V.M. Shaytor

Saint-Petersburg State Medical Academy of Postgraduate
Education

Toxico-allergic dermatitis in children

15% OF CHILDREN IN THE WORLD HAVE ALLERGIC DISEASES (WHO DATA). THE RATE OF ALLERGIC DISEASES IN CITIZENS OF MEGAPOLICES IN RUSSIA IS 30–60%. THE NUMBER OF VISITS TO THE DOCTORS INCREASED ON 18% IN LAST 3 YEARS. GENERALIZED ALLERGIC REACTIONS HAVE LEADING PLACE: ANAPHYLACTIC SHOCK AND TOXICO-ALLERGIC DERMATITIS (STEVEN JOHNSON AND LYELL'S SYNDROMES). THESE DISEASES ARE CHARACTERIZED AS PATHOLOGY WITH FULMINANT COURSE AND FREQUENTLY NEGATIVE OUTCOME. LITERATURE DATA ABOUT THIS PROBLEM WAS ANALYZED IN THIS ARTICLE. THE RESULTS OF OWN RESEARCHES IN THE FIELD OF URGENT MEDICAL CARE ON PRE-ADMISSION STAGE IN CHILDREN WITH GENERALIZED ALLERGIC REACTIONS WERE PRESENTED.

KEY WORDS: CHILDREN GENERALIZED ALLERGIC REACTIONS, URGENT CARE.

Для синдрома Лайелла (эпидермальный токсический некролиз), в отличие от синдрома Стивенса–Джонсона, характерна быстро распространяющаяся по всему телу экзантема в виде пятен, папул, пузырей с серозно-кровоистым содержимым с последующим их вскрытием, отслойкой эпидермиса и образованием обширных эрозий. Характерны положительный симптом Никольского, болезненность кожи при пальпации, признаки тяжелой общей интоксикации. Присоединяется вторичная инфекция, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром.

Токсикодермия представляет собой острое воспаление кожи и слизистых оболочек, развивающееся под действием аллергена, токсического или токсико-аллергического фактора, попадающего в организм через дыхательные пути, ЖКТ, при парентеральном введении. В основе развития токсикодермии лежит аллергическая реакция. В большинстве случаев речь идет о лекарственной токсикодермии, которая возникает как результат длительного введения медикаментозного препарата и представляет собой вариант лекарственной болезни. Причиной развития токсикодермии могут быть препараты разных групп: антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты, амидопирин, галоиды, транквилизаторы, вакцины, сыворотки, витамины, препараты органического мышьяка, йод, аминазин, АКТГ, соединения хинина, а также антигистаминные препараты и кортикостероиды [2, 4–8].

Лекарственные токсикодермии составляют около 20% всех осложненных медикаментозного лечения и диагностируются у 2–3% больных, госпитализируемых в стационары. Для многих препаратов частота возникновения токсикодермии у больных составляет более 1% всех аллергических осложнений [8, 9]. Риск возникновения токсикодермии считается высоким (3–5% случаев) при применении препаратов группы пенициллина, карбамазепина, аллопуринола, препаратов золота; средним — при применении сульфаниламидов, пероральных сахароснижающих средств, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), изониазида, хлорамфеникола, эритромицина, стрептомицина; низким — при использовании барбитуратов, бензодиазепина, фенотиазина, тетрациклина. Выделяют эритематозные, папулезные, везикулезные, пустулезные, буллезные формы токсикодермий [2, 10–12].

Буллезная токсикодермия подразделяется на локализованную и диссеминированную. Локализованная форма появляется на ограниченном участке и называется фиксированной. Фиксированная токсикодермия характеризуется появлением одного или нескольких округлой формы пятен, диаметром 2–3 см, которые через несколько дней приобретают синюшный, а затем коричнево-багровый оттенок. В центре некоторых пятен образуется пузырь. Фиксированная токсикодермия чаще локализуется в области половых органов и слизистой оболочки полости рта, но может встречаться и на других участках кожи. На слизистой оболочке рта пузыри быстро вскрываются, образуя эрозии. Фиксированная токсикодермия может развиваться на фоне приема сульфаниламидов, барбитуратов, салицилатов, антибиотиков, хлоралгидрата, мышьяка и других препаратов. При отмене препарата процесс может разрешиться в течение 7–10 дней, а в случае повторного применения протекает более длительно, рецидивируя на тех же местах и распространяясь на новые области кожи [2, 13–18].

Клинические проявления распространенной буллезной токсикодермии схожи с проявлениями многоформной эксудативной эритемы, для которой характерны: преимущественная локализация на тыльной поверхности кожи кистей и стоп, невыраженный зуд, сезонность рецидивов (весна и

осень), общие катаральные явления, отсутствие указаний на прием лекарств. Синдром Стивенса–Джонсона представляет собой тяжелейшую форму многоформной эксудативной эритемы. Заболевание начинается внезапно с подъема температуры до фебрильных значений. На конъюнктиве век образуются ложные пленки, желтого или бело-желтого цвета, которые можно полностью снять. Пленки покрывают конъюнктиву глазного яблока и роговицу, регрессируют в течение 3–6 нед. В осложненных случаях остаются рубцовые изменения конъюнктивы и роговицы. Параллельно с глазными симптомами на коже выявляются элементы эритемы, пузыри или бугорки. На слизистой оболочке губ и полости рта появляется отек, серозно-геморрагический экссудат, множественные пленки, быстро присоединяется вторичная инфекция [2, 3, 11, 19]. При тяжелом течении токсикодермии отмечаются стойкое повышение температуры до фебрильных цифр, артралгии, признаки поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе и мелких сосудов (этим объясняется геморрагический компонент воспаления), печени и почек, а также функциональные нарушения со стороны нервной системы (раздражительность, депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность и др.). Больные предъявляют жалобы на зуд, жжение, напряжение и болезненность кожи пораженных участков.

Токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла — остро развивающийся дерматоз, характеризующийся некрозом эпидермиса с последующим его отслоением на протяжении всего кожного покрова. Синдром Лайелла является тяжелейшей формой медикаментозной токсикодермии, развивается как реакция на сочетанное воздействие токсических, лекарственных и инфекционных агентов, возникающая на фоне высокой степени гиперчувствительности организма. Токсический эпидермальный некролиз встречается в 0,3% всех случаев лекарственной аллергии [2, 3, 20, 21].

Впервые токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) был описан А. Lyell в 1956 г. В литературе это заболевание иногда обозначается как эпидермолиз некротический полиморфный, синдром обожженной кожи, токсико-аллергический эпидермальный некролиз и т.д., однако во всем мире ТЭН называют синдромом Лайелла. В 1967 г. на основании данных опроса английских врачей Лайелл представил сведения о 128 больных с ТЭН. Поскольку в развитии дерматоза токсические факторы играют наименьшую роль, М. Веаге в 1962 г. предложил называть эпидермальный некролиз Лайелла не токсическим, а острым. Ранее синдром Лайелла обозначали как острый пемфигус [2, 3, 6, 19].

Эпидемиология. Встречаемость тяжелых кожных осложнений составляет в среднем 1–3 случая на 10 тыс. назначений лекарственных средств (0,3% всех случаев лекарственной аллергии), однако для каждой фармакологической группы лекарственных веществ этот показатель варьирует. Распространенность ТЭН в общей популяции людей составляет 10–12 случаев на 1 млн человек; по данным других авторов, синдром Лайелла встречается в среднем с частотой 1,89 случая на 1 млн населения в год и в 2 раза чаще у лиц женского пола. Среди белого населения частота встречаемости ТЭН ниже, чем у африканцев [2, 5, 19].

Этиология и патогенез. А. Лайелл выделил 4 варианта токсического эпидермального некролиза: лекарственный, стафилококковый, смешанный и идиопатический. По современным данным, этиологическим фактором токсического эпидермального некролиза в более чем 80% случаев являются лекарственные препараты [2, 11]. Чаще всего (в 30–50% случаев) ТЭН обусловлен применением сульфаниламидных препаратов, особенно пролонгированного действия; далее следуют антибиотики, в частности пени-

циллин, стрептомицин, эритромицин, тетрациклин, олеандомицин, цефалоспорины, фторхинолоны; барбитураты: фенобарбитал, барбитал-натрий, бензонал; производные пиазолона: амидопирин, бутадион, анальгин, антипирин, парацетамол, пироксикам, диклофенак и другие препараты [8, 11, 17, 18]. Заболевание может развиваться в результате сочетанного применения нескольких препаратов. Описаны случаи ТЭН, связанные с гемотрансфузией, инъекциями гамма-глобулина, пирогенала, противостолбнячной сыворотки. В литературе имеются сообщения о возможном развитии ТЭН после наружного применения метаклорфенола, диаминотриазола, нитрокарбазола, ингалена, аминотиазола, креолина. ТЭН также иногда рассматривается как тяжелейший вариант многоформной экссудативной эритемы [2, 6]. Стафилококковый ТЭН аналогичен эксфолиативному дерматиту Риттера [19].

Патогенез. Рассматриваются 3 гипотезы патогенеза ТЭН. Первая принимает за основу атипичный метаболизм кальпритовых лекарственных препаратов, вторая — повышенную генетическую склонность организма к развитию кожных реакций, третья рассматривает ТЭН как иммунологически опосредованную реакцию. Известно, что активные метаболиты лекарственных веществ, являясь гаптенами, фиксируются к белкам клеток кожи и вызывают у больных IgM-зависимую иммунологическую реакцию III типа, заключающуюся в цитотоксическом действии лимфоцитов на клетки эпидермиса. При этом повреждается система цитохрома P-450 и формируется аутоиммунное поражение органов, содержащих данные цитохромы, прежде всего, печени, легких, ЖКТ. В литературе имеются указания на участие в патогенезе ТЭН и аллергических реакций IV типа [2, 11, 21].

Тяжесть аллергической реакции при ТЭН не уступает таковой при анафилактическом шоке, что обусловлено двумя основными факторами. Во-первых, как правило, у пациентов с ТЭН в анамнезе отмечалась гиперчувствительность к различным аллергенам; во-вторых, часто развитию заболевания предшествует острый инфекционный процесс, по поводу которого и принимается лекарственный препарат. Таким образом, ТЭН развивается в результате длительной поливалентной сенсибилизации инфекционного и лекарственного характера [2, 11]. Среди факторов риска ТЭН, выделяют: предшествующие аллергические реакции, в том числе на другие препараты, кожные заболевания, вирусные инфекции (прежде всего ВИЧ, герпетическая, Эпштейн–Барр и цитомегаловирусная инфекции), злокачественные новообразования и лейкозы, лучевая терапия. Отмечено, что при ТЭН наблюдается инфильтрация эпидермиса активированными лимфоцитами и макрофагами, продуцирующими цитокины, которые вызывают гибель клеток, лихорадку и другие проявления.

Лекарственные средства, которые наиболее часто вызывают ТЭН:

- сульфаниламиды и ко-тримоксазол занимают первое место по способности вызывать тяжелые кожные поражения; частота ТЭН на фоне приема сульфаниламидов составляет 1 случай на 3500 назначений, более 60% случаев ТЭН, обусловленных ко-тримоксазолом, развиваются в детском возрасте;
- НПВП;
- неселективные ингибиторы циклооксигеназы, которые вызывают тяжелые кожные поражения значительно чаще селективных (1 случай на 15–20 тыс. назначений по сравнению с 1 случаем на 3,5 млн назначений при приеме целекоксиба);
- противосудорожные средства, инициируют кожные осложнения, требующие отмены препарата, в 7–12% случаев;

- противовирусные средства — частота ТЭН составляет более 1 случая на 1000 назначений.

Необходимо отметить, что гликопептиды, представленные ванкомицином и тейкоплакином, редко вызывают тяжелые кожные дерматозы. Фторхинолоны также относительно редко вызывают ТЭН. Наиболее угрожающими препаратами этой группы по развитию ТЭН являются ципрофлоксацин и норфлоксацин [14, 18].

Несмотря на высокую частоту возникновения аллергической сыпи, цефалоспорины и пенициллины являются весьма безопасными препаратами в отношении развития тяжелой токсико-аллергической реакции, за исключением аминопенициллинов (частота ТЭН на фоне терапии составляет 6,7 случаев на 1 млн населения в год). Макролиды редко вызывают тяжелые кожные аллергические осложнения, частота которых при их назначении составляет 1,6 случая на 1 млн. населения в год [2, 6].

Гистопатология. Характерным гистологическим признаком ТЭН является некроз эпидермиса с последующей его отслойкой от дермы. Дерма в очагах поражения интактна, но может отмечаться отек, полиморфные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью гистиоцитов, реже плазматических клеток, эозинофилов, полиморфно-ядерных лейкоцитов. Обнаруживается вакуолизация и некроз кератиноцитов базального слоя, некроз отдельных клеток в толще эпидермиса. Вследствие акантолиза происходит отслойка верхних слоев эпидермиса.

Основным клиническим признаком синдрома Лайелла является буллезное поражение более 30% поверхности кожных покровов с последующим некротическим отторжением эпидермиса, метаболические нарушения и поражение внутренних органов.

Классификация. Клиническая классификация ТЭН представлена злокачественной (молниеносной), острой и доброкачественной формами заболевания.

Благоприятное (доброкачественное) течение синдрома Лайелла наблюдается при небольшой площади поражения кожных покровов, отсутствии прогрессирования кожного синдрома на фоне своевременного лечения и характеризуется минимальными проявлениями поражения внутренних органов и нарушения метаболизма, минимальными отклонениями картины крови от возрастной нормы. Выздоровление наступает на 5–30-й день после начала заболевания. Как правило, на 6–10-е сутки уменьшаются гиперемия, отек кожи, эпителизируются эрозии и язвы; температура тела снижается до субфебрильной. На 3–4-й нед на месте эрозий остаются бурые пигментированные пятна.

Для острого течения ТЭН характерно значительное поражение кожи и слизистых оболочек внутренних органов (преимущественно дыхательных путей, почек по типу гломерулонефрита с азотемией, печени, возможен геморрагический некроз надпочечников, сердечная недостаточность). Имеются яркие изменения картины крови (лейкопения, эозинофилия) и метаболические нарушения. Возможно присоединение токсико-инфекционного процесса и значительное ухудшение состояния больного (прострация, кома) с возможным летальным исходом в период с 4 по 20-е сутки заболевания. Однако на фоне своевременно начатого лечения заболевание чаще не прогрессирует.

Злокачественное (молниеносное) течение синдрома Лайелла характеризуется острым началом, прогрессированием кожного синдрома на фоне начатого лечения глюкокортикоидами (кожа поражена на 80–90%), присоединением вторичной инфекции, развитием агранулоцитоза, лихорадочной комы, летальным исходом в течение 2–3 дней.

Различают 3 типа синдрома Лайелла: атипичный, ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен.

При атипичном ТЭН площадь кожных поражений составляет от 10 до 30% поверхности тела. Сыпь может быть пятнистой, петехиальной, в виде мишеневидных пятен, уртикарий и пузырей. При атипичном ТЭН в остром периоде поражаются слизистые оболочки рта, носа, глаз и гениталий [2, 3, 11].

Среди первых признаков ТЭН с пятнами характерна сыпь, однако площадь поражения превышает 30% поверхности тела. Также часто наблюдаются поражения слизистых оболочек и внутренних органов.

Третья разновидность синдрома Лайелла — ТЭН без пятен — является классическим вариантом тяжелого эпидермального некролиза. Площадь поражения кожных покровов составляет более 30% поверхности тела, чаще превышает 50–60%.

Для любого типа ТЭН характерна выраженная болезненность кожи, жжение, зуд, повышенная чувствительность, парестезии. Кожный синдром прогрессирует в течение нескольких дней, начинается отслойка эпидермиса с образованием болезненных эрозий (соответствующим ожоговому поражению 1–2 степени), выявляются положительные симптомы Никольского, Асбо-Ганзена и «смоченного белья». Различают *три стадии ТЭН* — продромальную, критическую (острую) и стадию разрешения (выздоровления).

Продромальная стадия продолжается от 2 до 3 дней, хотя часто ее продолжительность достигает 2 нед. У некоторых пациентов протекает бессимптомно или укорачивается до нескольких часов. Прием противосудорожных средств удлиняет продромальный период до 3 мес. В этой стадии появляются жалобы на повышение температуры от 38 до 41°C, озноб, общее недомогание, слабость, головную боль, нарушение аппетита; возникают миалгии, артралгии, ринит и фарингит. Отмечается болезненность, зуд или жжение кожи, иногда и конъюнктив глаз.

Критическая (острая) стадия — продолжается от 3–5 дней до 2 нед. Характеризуется появлением симптомов общей интоксикации, постоянной лихорадкой и поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, метаболическими нарушениями, изменением картины крови. Кожный синдром представлен сыпью, состоящей из эритематозных пятен или элементов, типичных для многоформной экссудативной эритемы, реже из петехиальных, уртикарных или эритематозно-буллезных элементов.

Часто ТЭН начинается с эритематозных и буллезных высыпаний на слизистых полости рта, носа, глаз, половых органов. Постепенно развивается болезненная диффузная эритема с коричневатым оттенком. Распространяясь с шеи, с подмышечных и паховых областей, процесс захватывает весь кожный покров. Волосистая часть головы не поражается, либо на ней формируется безболезненная эритема. В течение 12 ч после возникновения эритемы происходит отслоение эпидермиса: при прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами (симптом «смоченного белья»), легко оттягивается. Выражена болезненность кожи, жжение, гипер- и парестезии. Скопление жидкости в пределах расщепленного эпидермиса приводит к образованию дряблых пузырей неправильной формы (буллезная стадия). У некоторых пациентов эритема имеет геморрагический оттенок, вокруг очагов поражения выявляется пурпура, а содержимое пузырей имеет геморрагический характер. При надавливании на пузырь площадь его увеличивается вследствие отслойки эпидермиса по периферии под действием повышенного давления содержимого пузыря (симптом Асбо-Ганзена), а затем верхний слой отторгается с образованием обширных, очень болезненных, кровоточащих эрозий (десквамационная стадия). Эпидермис отслаивается большими слоями (в виде перчаток на руках и носков на стопах) или участками в области голеней.

Иногда отмечается выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение всех ногтевых пластинок, пушковых волос. В разгар болезни пораженная поверхность напоминает ожог II–III степени. На соседних с пораженной кожей участках определяется положительный симптом Никольского (отслойка эпидермиса).

Поражение глаз встречается при ТЭН примерно в 40–85% случаев и не коррелирует с тяжестью заболевания. Поражение глаз варьирует от умеренно выраженного до геморрагического конъюнктивита (наблюдаются конъюнктивальные синехии) с последующей трансформацией в язвенно-некротический конъюнктивит. В остром периоде на конъюнктиве образуются ложные желтые или бело-желтые пленки, которые можно полностью снять. Они захватывают конъюнктиву глазного яблока и роговицу; исчезают в течение 3–6 нед. На месте поражения возникают рубцы и спайки, а также помутнение роговицы, приводящее к потере зрения.

Осложнения со стороны органов дыхания встречаются более чем у половины заболевших ТЭН, связаны, главным образом, с поражением слизистой оболочки дыхательных путей; клиническая картина варьирует от симптомов фарингита до тяжелой дыхательной недостаточности. Бронхолегочные поражения являются фактором повышенного риска для жизни и здоровья пациентов с ТЭН. При этом формируются локальные бронхоэктазы, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность, а при нарушении мукоцилиарного клиренса и угнетении физиологического кашля создаются предпосылки для возникновения пневмонии. Одним из осложнений является легочная тромбоэмболия. Данные осложнения приводят к необходимости использования ИВЛ у 25–50% больных ТЭН [1, 3, 21].

Поражение ЖКТ при ТЭН — достаточно распространенное явление, однако тяжелые случаи относительно редки. В основе их возникновения — повреждение слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, кишечника и прямой кишки разной степени выраженности. Наиболее частыми гастроинтестинальными проявлениями являются: снижение или потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в эпигастрии или по ходу кишечника различной интенсивности. Поражение слизистой оболочки полости рта начинается с афтозного стоматита с последующей прогрессией до некротически-язвенной формы заболевания. Из-за болевого синдрома развивается дисфагия. Уже в остром периоде возможны ранние осложнения со стороны ЖКТ: гастроинтестинальные кровотечения, перфорация стенки желудка или кишки, кишечная непроходимость, а также некроз кишки.

Поражение печени на фоне ТЭН выявляется в 30% случаев, и проявляется гипербилирубинемией, повышением уровня трансаминаз. В тяжелых случаях возможно развитие некроза печени [3, 11].

Вовлечение поджелудочной железы — чрезвычайно редкое явление при ТЭН, характеризующееся клинической картиной острого панкреатита.

Поражения мочевыводящей системы наблюдаются более чем у половины заболевших и варьируются от воспалительных изменений слизистой мочевыводящих путей, проявляющихся дизурией, до поражения паренхимы почек с появлением признаков острого гломерулонефрита с анурией и явлениями острой почечной недостаточности. Развитие почечной недостаточности у пациентов в 21% случаев требует проведения гемодиализа. В отдельных случаях возникают отсроченные осложнения, такие как образование спаек мочеточников и уретры. Типично наслоение вторичной инфекции.

Генитальные поражения чаще распространены среди девочек и регистрируются у почти 70% больных; как правило,

имеются поражения слизистой оболочки наружных половых путей. У мальчиков поражения половых органов в остром периоде проявляются в виде баланита, постита или баланопостита.

Поражение селезенки встречается редко при раннем инфицировании раневой поверхности, а также при развитии сепсиса в острой фазе.

Поражения сердечно-сосудистой системы отмечаются в каждом случае ТЭН и, по сути, являются вторичным по отношению к возникающей и усиливающейся лихорадке, гипоксемии и повышенных метаболических потребностей тканей, особенно при почечной и дыхательной недостаточности. Это приводит к развитию сердечной недостаточности, которая является фактором высокого риска летального исхода.

Картина крови. При ТЭН выявляются значимые изменения в анализе крови, включающие эозинофилию, лейкоцитоз, повышение СОЭ, а также анемию, лимфопению, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и токсическую зернистость нейтрофилов. Прогностически неблагоприятным признаком является возникновение агранулоцитоза.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ТЭН проявляется раздражительностью, депрессией, бессонницей, эмоциональной лабильностью, является следствием гипоксии, анемии, лихорадки.

Продолжительность острой стадии ТЭН зависит от темпов прогрессирования кожных поражений и вовлечения внутренних органов, а также от своевременности и эффективности терапии. Именно эта стадия связана с наибольшим риском смерти — летальный исход наступает в 30–40% случаев [2, 3, 11, 12].

Стадия выздоровления характеризуется прекращением эпидермального отслоения и реэпителизацией эпидермиса. На этой стадии происходит заживление кожи и слизистых оболочек. Продолжительность ее зависит от степени вовлечения кожных покровов и внутренних органов, присутствия системных инфекционных болезней и других осложнений.

Дифференциальный диагноз. Проведение дифференциальной диагностики заболевания требует срочной консультации иммунолога, дерматолога, офтальмолога, терапевта, диетолога, а в ряде случаев — гастроэнтеролога. На начальных стадиях ТЭН дифференцируют с многоформной экссудативной эритемой (в том числе синдромом Стивенса–Джонсона, для которого характерно поражение менее 10% кожи), скарлатиной, пятнистопапулезной токсикодермией, фототоксической реакцией, а также с реакцией «трансплантат против хозяина». На более поздних стадиях дифференцируют с термическим ожогом, эксфолиативной эритродермией. Важным диагностическим критерием является резкая болезненность высыпаний на здоровой коже. В сложных дифференциально-диагностических случаях для исключения других заболеваний, сопровождающихся образованием пузырей, применяют иммунофлюоресцентное исследование.

Лечение. Развитие синдрома Лайелла требует госпитализации в 100% случаев в реанимационное или ожоговое отделение. Крайне важно как можно быстрее выявить и отменить препарат, ответственный за возникновение ТЭН. Пациенты чаще всего госпитализируются в острой фазе заболевания, более 70% больных поступают в клинику спустя 2-е суток после начала острой фазы ТЭН [1, 3, 11].

Предусматривается поддержание водного, электролитного и белкового баланса; тщательный уход за больным, причем особое внимание уделяется профилактике инфицирования; необходимо назначение глюкокортикостероидов (ГКС), антибиотиков, симптоматических средств. Необходимо вводить внутривенно капельно до 2 л жидкости в сут-

ки и более, корректировать электролитные нарушения, проводить парентеральное питание. Назначают анаболические стероиды. ГКС вводят парентерально, начальная доза соответствует 120–150 мг преднизолона. Выбирают антибиотик с широким спектром действия, не оказывающий нефротоксического действия и пролонгированного эффекта. Не используют пенициллины и тетрациклины, фторхинолоны [1, 2, 8, 18, 21].

В настоящее время эффективность ГКС как главного компонента базовой терапии синдрома Лайелла некоторыми исследователями ставится под сомнение на том основании, что начало лечения высокими дозами ГКС не всегда приводит к торможению прогрессирования ТЭН. Поэтому выдвигается альтернативный метод, который предусматривает ведение пациентов с синдромом Лайелла по протоколу лечения ожоговых больных, без применения кортикостероидов.

Надо отметить, что альтернативой проведения стандартной терапии с ГКС является применение циклофосфида, циклоспорина, пентоксифиллина, талидомида и человеческого иммуноглобулина. Возможно использование блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов как средств, подавляющих кожный зуд.

В условиях стационара для устранения болевого синдрома при ТЭН используют наркотические анальгетики, бензодиазепины. Обязательным компонентом комплексной терапии ТЭН является применение антибактериальных препаратов. В качестве таковых применяют местный антисептик хлоргексидин, нитрат серебра и бацитрациновую мазь; при поражении конъюнктивы — промывание 2% раствором борной кислоты, а также цинковые капли. Обработку глаз проводят каждые 1–2 ч (в т.ч. и солевыми растворами для удаления некротизированных тканей).

Уход за пациентами с ТЭН осуществляется в соответствии с протоколом ведения ожоговых больных. Смена стерильного белья проводится 2–3 раза в сутки, вместо повязок рекомендуется применять марлевые «рубашки». Обработка кожи, перевязка, должна проводиться 2 раза в сутки.

Прогноз. Летальность при синдроме Лайелла составляет от 25 до 70%. Причинами смерти являются сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, водно-электролитные нарушения [2, 3, 11]. Основными неблагоприятными прогностическими факторами являются обширное поражение поверхности тела (более 70%), начальное поражение эпидермиса (более 10%), наличие злокачественных новообразований, диабет, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность и сердечная недостаточность, тахикардия свыше 125 уд/мин у подростков, уровень мочевины в плазме более 10 ммоль/л, уровень глюкозы более 14 ммоль/л, уровень бикарбоната натрия ниже 20 ммоль/л, развитие агранулоцитоза, госпитализация через 2-е суток и более после появления кожной сыпи, развитие легочной и сердечно-легочной недостаточности, а также септических осложнений. Выжившие больные выздоравливают в течение 3–4 нед, но у половины из них сохраняются остаточные поражения глаз в виде конъюнктивита и светобоязни в течение нескольких месяцев.

Важно знать, что у пациентов, перенесших синдром Лайелла, повторное назначение лекарственного препарата, приведшего к ТЭН, вызывает рецидив, по тяжести клинических проявлений значительно превосходящий первый. Прогноз для здоровья и трудоспособности больного зависит от вовлечения внутренних органов, а также от формирования отсроченных осложнений. Отсроченные осложнения обнаруживаются у пациентов после окончания острой фазы, а иногда в фазе выздоровления, проявляются от транзиторных косметических дефектов до инвалидизации, иногда приводящей к смерти.

Профилактика острого эпидермального некролиза заключается в назначении лекарственных средств с учетом их переносимости в прошлом, в отказе от лекарственных коктейлей, а также в немедленной госпитализации больных токсидермиями, сопровождающимися общими явлениями, повышением температуры тела и в назначении адекватного лечения.

Неотложной помощи на догоспитальном этапе требуют все генерализованные или системные аллергические реакции: анафилактический шок, токсико-аллергические дерматиты (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла) и некоторые локализованные реакции (крапивница, отек Квинке) [1, 22, 23].

Наряду с первоочередным введением ГКС при проведении неотложных мероприятий детям с генерализованной аллергической реакцией важное место занимает группа антигистаминных средств. Препараты I поколения остаются основными при оказании экстренной медицинской помощи в клинической аллергологии. Классическим представителем антигистаминных препаратов I поколения является хлоропирамин, обладающий выраженным антигистаминным и М-холинолитическим эффектами. В последние годы появились новые данные о механизме действия хлоропирамина, благодаря которым препарат эффективно используется в различных областях медицины. Хлоропирамин (Супрастин, Эгис, Венгрия) рекомендуется в комплексе неотложных мероприятий при оказании экстренной помощи детям на догоспитальном этапе при различных urgentных состояниях, в том числе и острых аллергических реакциях [22, 23].

В Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования на кафедре неотложной медицины, первой кафедре скорой медицинской помощи в нашей стране, были разработаны и прошли апробацию рекомендации по оказанию скорой и неотложной медицинской помощи детям на догоспитальном этапе. Антигистаминные препараты, в том числе и хлоропирамин, занимают лидирующее место в комплексе рекомендуемых неотложных мероприятий при острых аллергических реакциях.

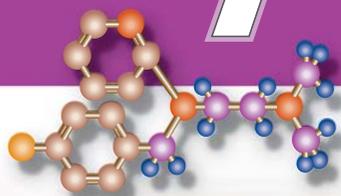
В зависимости от варианта острой генерализованной аллергической реакции необходимо проводить следующие неотложные мероприятия [22, 23].

При анафилактическом шоке:

- прекратить поступление аллергена в организм больного;
- обеспечить проходимость дыхательных путей, при необходимости — осуществить коникотомию, интубацию трахеи;
- уложить больного, приподняв ему ноги, повернуть голову набок, предупредить западение языка, аспирацию рвотных масс;
- ингаляция 100% кислородом (не более 20–30 мин);
- обеспечить доступ к вене и ввести 0,1% раствор адреналина в дозе 0,1 мл/год жизни (0,01–0,02 мг/кг), но не более 1,0 мл внутривенно (при затрудненном доступе — внутримышечно); повторное использование адреналина в той же дозе до уменьшения симптомов анафилаксии;

Супрастин®

хлоропирамин



От аллергии

№1*



Рег. № ПН012426/01

*ФармЭксперт, Рынок антигистаминных препаратов в России, МАТ4Q 2007; COMCON, R-TGI, 2006;

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7, тел.: (495) 3633966,
факс: (495) 7896631, <http://www.egis.ru>, email: moscow@egis.ru

- ввести глюкокортикоидные гормоны внутривенно в дозе из расчета по преднизолону 5–10 мг/кг (можно в мышцы полости рта, но не более 1,5–2,0 мл общего объема введения), при неэффективности введение повторить;
- ввести антигистаминный препарат — 2% раствор Супрастина в дозе 0,1–0,15 мл/год жизни внутривенно или внутримышечно, но не более 0,5 мл детям до года и 1,0 мл — детям старше 1 года жизни;
- начать внутривенное струйное введение жидкости: 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы из расчета 20 мл/кг в течение 20–30 мин;
- при артериальной гипотензии — реополиглюкин в дозе 10 мл/кг до стабилизации артериального давления;
- при распространении отека на область гортани ввести эндотрахеально 1–2 мл адреналина в 10–15 мл 0,9% раствора натрия хлорида;
- при бронхоспазме ввести 2,4% раствор эуфиллина 0,5–1,0 мл/год (но не более 10,0 мл) внутривенно струйно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- при сохраняющемся низком артериальном давлении ввести 1% раствор мезатона в дозе 0,1 мл/год (но не более 1,0 мл); при отсутствии эффекта — внутривенное титрованное введение допамина в дозе 8–10 мкг/кг в мин при контроле артериального давления и состояния пульса;
- по жизненным показаниям — немедленная интубация, возможна коникотомия, выполнение комплекса сердечно-легочной реанимации;
- после стабилизации состояния пациента — госпитализация в реанимационное отделение.

При токсико-аллергических дерматитах (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла):

- устранить действие аллергена;
- обеспечить проходимость дыхательных путей;
- ингаляция кислорода;
- ввести раствор преднизолона в дозе 5 мг/кг внутривенно или внутримышечно;
- антигистаминные препараты: 2% раствор хлоропирамина или 2,5% раствор пипольфена в дозе 0,1–0,15 мл/год внутривенно или внутримышечно;
- не вводить жаропонижающие средства (опасность дополнительной аллергизации!);
- при развитии угрожающих жизни состояний — вызов бригады интенсивной терапии;
- экстренная госпитализация пациента в реанимационное отделение. Для профилактики инфицирования эрозивных участков кожи использовать при транспортировке стерильное белье.

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что генерализованные аллергические реакции анафилактического шока и токсико-аллергических дерматитов (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла) все чаще встречаются в практике врачей-педиатров. Значимость указанных состояний определяется молниеносностью их течения и высокой частотой неблагоприятных исходов. Это связано, знание предрасполагающих факторов, способных вызвать развернутую клиническую картину аллергической реакции, умение быстро провести верификацию диагноза и, в зависимости от варианта острой генерализованной аллергической реакции, оказать необходимую неотложную медицинскую помощь. Все это определяет эффективность врачебных мероприятий и, соответственно, прогноз заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Сидоренко И.В. Терапия острых аллергических состояний на догоспитальном этапе // Лечащий врач. — 2000. — № 4. — С. 66–69.
2. Клиническая аллергология. Руководство для практиков врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 62.
3. Олехнович В.М. Клиника и терапия неотложных состояний в аллергологии и их профилактика. — М.: Медицинская книга, 2005. — С. 96.
4. Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. — М.: Медицина, 1989. — С. 229.
5. Takeda H., Mitsuhashi Y., Kondo S. et al. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation // J. Dermatol. — 1997. — № 10. — P. 635–641.
6. Knowles S., Shapiro L., Shear N.H. Serious dermatologic reactions in children // Curr. Opin. Pediatr. — 1997. — № 9. — P. 388–395.
7. Ghislain P.D., Wiart T., Bouhassoun N. et al. Toxic dermatitis caused by tramadol // Ann. Dermatol. Venereol. — 1999. — № 126. — P. 38–40.
8. Lloyd E., King G. Adverse Drug Reactions and Dermatologist. The Symposium «Drug Actions, Interactions, Reactions». — Canada, Toronto, 2000.
9. Halevi A., Ben-Amitai D., Garty B.Z. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion // Ann. Pharmacother. — 2000. — № 34. — P. 32–34.
10. Paul C.N., Voigt D.W., Clyne K.E., Hansen S.L. Case report: oxaprozin and fatal toxic epidermal necrolysis // J. Burn. Care Rehabil. — 1998. — № 19. — P. 321–323.
11. Самцов В.И., Подвысоцкая И.И. Токсический эпидермальный некролиз // Вестн. дерм. вен. — 1979. — № 12. — С. 16.
12. Stone N., Sheerin S., Burge S. Toxic epidermal necrolysis and graft vs host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma // Clin. Exp. Dermatol. — 1999. — № 24. — P. 260–262.
13. Yeraham I., Perl S., Elad D. Case report: idiopathic toxic epidermal necrolysis in a one-week old calf // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. — 1999. — № 112. — P. 172–173.
14. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E. et al. Drug actions, interactions, reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy 2000. — Nashville, 2000.
15. Schlienger R.G., Shapiro L.E., Shear N.H. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions // Epilepsia. — 1998. — № 39. — P. 22–26.
16. Zachariae C.O., Fogh K. Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine // Ugeskr. Laeger. — 1998. — № 160. — P. 6656–6657.
17. Yang C.H., Yang L.J., Jaing T.H., Chan H.L. Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole // Int. J. Dermatol. — 2000. — № 39. — P. 621–623.
18. Kobayashi M., Yamamoto O., Yasuda H., Asahi M. A case of toxic epidermal necrolysis-type drug eruption induced by oral lysozyme chloride // J. Dermatol. — 2000. — № 27. — P. 401–404.
19. Wolkenstein P., Revuz J. Toxic epidermal necrolysis // Dermatol. Clin. — 2000. — № 18. — P. 485–495.
20. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis // J. Invest. Dermatol. — 2000. — № 115. — P. 149–153.
21. Lebagry F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study // Intensive Care Med. — 1997. — № 23. — P. 1237–1244.
22. Скорая медицинская помощь. Краткое руководство / Под ред. А.Г. Мирошниченко, В.В. Руксина, В.М. Шайтор. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 32.
23. Неотложная педиатрия. Краткое руководство / Под ред. В.М. Шайтор, И.Ю. Мельникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 18.