

Острые токсико-аллергические реакции

Причины.

Клиника.

Неотложная помощь.

Определение.Классификация

Острые аллергические реакции - реакции гиперчувствительности немедленного типа, требующие неотложной помощи.

Все острые аллергические реакции можно разделить на две основные группы.

- **Генерализованные** - анафилактический шок и токсико-аллергические реакции (синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла).
- **Локализованные** - кожные (крапивница, отёк Квинке) и респираторные («Бронхиальная астма»).

Причины

- *Ингаляционные аллергены* жилищ (домашняя и библиотечная пыль, клещ)
- *Эпидермальные аллергены* (шерсть животных, прежде всего кошки)
- *Пыльцевые аллергены* (пыльца различных растений)
- *Пищевые аллергены* (молоко, яйцо, рыба, орехи, морепродукты)
- *Лекарственные средства* (антибиотики, жаропонижающие препараты, анестетики)
- *Укусы насекомых* (пчелы, осы)

!!! Аллергические реакции могут быть немедленного (когда развиваются очень быстро, бурно - в течение нескольких минут) и замедленного типа (могут развиваться в течение нескольких дней).

Синдром Стивенса – Джонсона относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа и представляет собой тяжелую форму буллезной многоформной экссудативной эритемы, сопровождающейся отслойкой эпидермиса на площади до **10%** поверхности тела, с поражением слизистых оболочек.



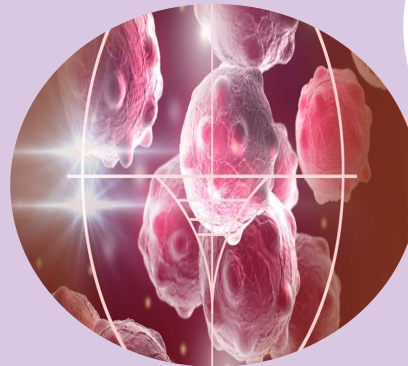
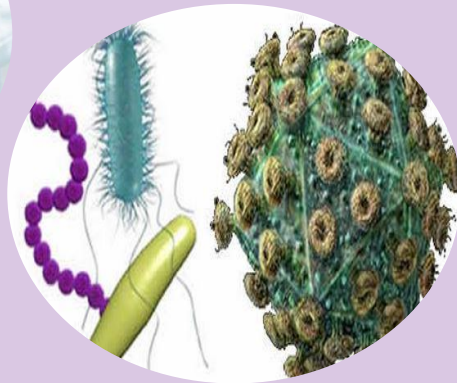
Эпидемиология

- ✓ **2–7** случаев на **1 000 000** населения в год
- ✓ чаще наблюдается в возрасте **20–40** лет
- ✓ Мужчины заболевают в **2** раза чаще женщин
- ✓ Чем старше возраст пациента, чем серьезнее сопутствующее заболевание и чем обширнее поражение кожи, тем хуже прогноз
- ✓ Смертность составляет от **5-12%**.

Этиология

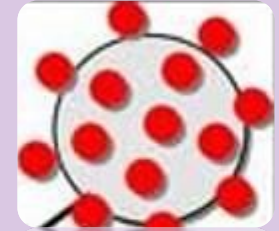
Причины развития подразделяют на **4** категории:

- 1.** Лекарственные средства.
- 2.** Инфекционные агенты.
- 3.** Онкологические заболевания.
- 4.** Идиопатический синдром С-Д.

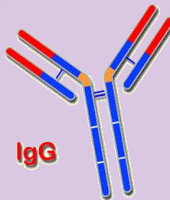
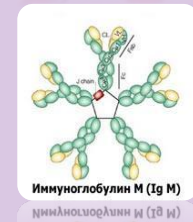


ПАТОГЕНЕЗ

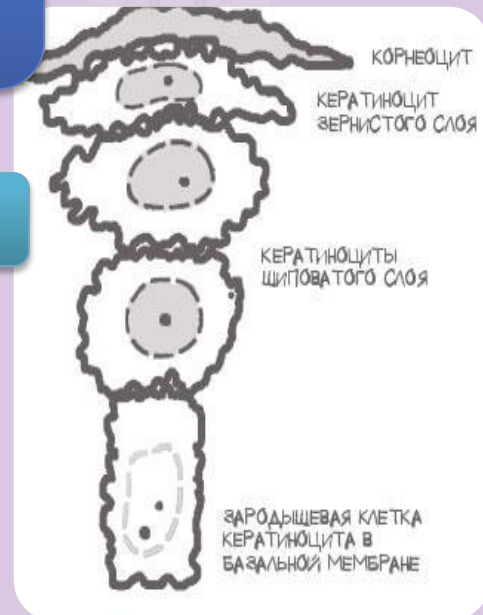
Поверхностные молекулы собственной клетки распознаются иммунной системой как антигены.



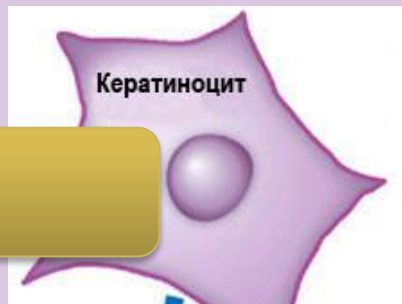
Синтез иммуноглобулинов класса **M** и **G**, которые визуализируют антигены для комплемента, естественных киллеров и фагоцитов.



Происходит повреждение клетки-мишени

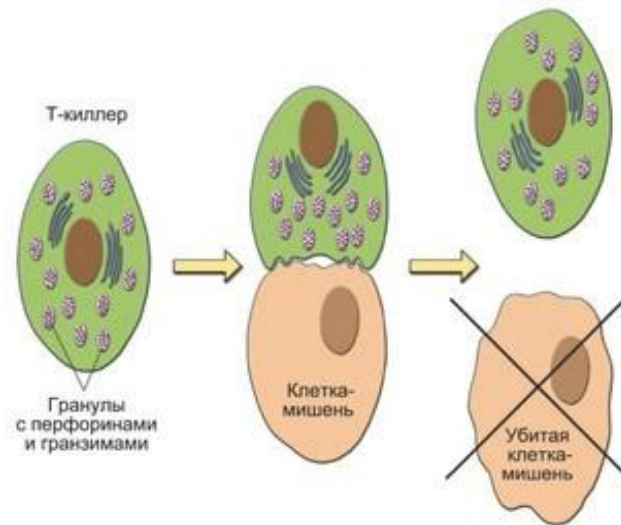


Разрушение кератиноцитов

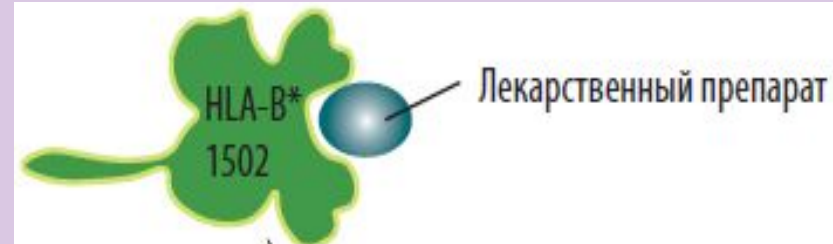


Цитотоксические лейкоциты и **НК**-клетки мигрируют в эпидермис кожи, где продуцируют **большое количество иммунных медиаторов** (растворимый **FasL**, перфорин, гранзим В и гранулизин) во внеклеточное пространство.

Гранулизин приводит к **апоптозу кератиноцитов**, обширным некрозам эпидермиса и образованию пузырей.



Генетическая
предрасположенность к
гиперчувствительности к различным
лекарственным средствам:



- ✓ **HLA-B*1502** тесно связан с карбамазепином, ацетазоламидом, этосукциамидом, ламотриджином, фенобарбиталом, фенитоином, вальпроатом натрия;
- ✓ **HLA-B*5801** - с аллопуринол-индуцированным синдромом Стивенса-Джонсона.

Клиническая картина

Продромальный **гриппоподобный период** длится от **1** до **14** дней и характеризуется:

- ❖ лихорадкой
- ❖ общей слабостью
- ❖ Кашлем
- ❖ болью в горле
- ❖ головной болью
- ❖ Артралгией
- ❖ Иногда отмечается рвота и диарея.

- Поражение кожи и слизистых развивается стремительно, обычно через **4–6** дней.
- **симметричные высыпания** на разгибательных поверхностях предплечий, голеней, тыла кистей и стоп, лице, половых органах, на слизистых оболочках (**четко отграниченные, уплощенные папулы розово-красного цвета округлой формы**, диаметром от нескольких миллиметров до **2–5** см, имеющие две зоны: внутреннюю (серовато-синюшного цвета, иногда с пузырьком в центре, наполненным серозным или геморрагическим содержимым) и наружную (красного цвета)).
- Высыпания сопровождаются **жжением и зудом**.





а



б



в



г

Рис. 1. Симметричные высыпания на ягодицах и бедрах (а), половых органах (б), лице (в), слизистых оболочках ротовой полости и глаз (г)

- На губах, щеках, небе возникают **разлитая эритема, пузыри, эрозивные участки**, покрытые желтовато-серым налетом.
- После вскрытия крупных пузырей на коже и слизистых оболочках образуются **сплошные кровоточащие болезненные очаги**, при этом губы и десны становятся опухшими, болезненными, с геморрагическими корками.
- Эрозивное поражение слизистых оболочек мочеполовой системы может осложняться стриктурами уретры у мужчин, кровотечениями из мочевого пузыря и вульвовагинитами у женщин.
- При поражении глаз наблюдаются **блефароконъюнктивит, иридоциклит**, которые могут привести к потере зрения.



К прогностически неблагоприятным факторам относятся:

- возраст старше **40** лет
- быстро прогрессирующее течение
- тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более **120** уд./мин.
- начальная площадь эпидермального поражения более **10%**
- гипергликемия более **14** ммоль/л.

- **Летальность** при синдроме Стивенса-Джонсона составляет **2–15%.**
- При поражении слизистых оболочек внутренних органов могут формироваться **стеноз пищевода, сужение мочевыводящих путей.**
- **Слепота** вследствие вторичного тяжелого кератита регистрируется

ДИАГНОСТИКА

- Диагноз синдрома Стивенса–Джонсона основывается на результатах **анамнеза** заболевания и характерной **клинической картине**.
- При проведении клинического анализа крови выявляется **анемия, лимфопения, эозинофилия (редко)**; нейтропения является неблагоприятным прогностическим признаком.
- При необходимости проводят **гистологическое исследование биоптата кожи**. При гистологическом исследовании наблюдаются некроз всех слоев эпидермиса, образование щели над базальной мембраной, отслойка эпидермиса, в дерме воспалительная инфильтрация выражена незначительно или отсутствует.



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром Стивенса–Джонсона следует дифференцировать с вульгарной пузырчаткой, синдромом стафилококковой ошпаренной кожи, токсическим эпидермальным некролизом (синдромом Лайелла), для которого характерна отслойка эпидермиса более чем **30%** поверхности тела; реакцией «трансплантат против хозяина», многоформной экссудативной эритемой, скарлатиной, термическим ожогом, фототоксической реакцией, эксфолиативной эритродермией, фиксированной токсидермией.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель:

- ✓ быстрая идентификация и отмена причинного препарата (препаратов)
- ✓ поддерживающая терапия с сохранением гемодинамического равновесия
- ✓ профилактика осложнений
- ✓ специфическое лечение направленное на иммунологические и цитотоксические механизмы.

Неотложная помощь на догоспитальном этапе



- **восполнение потери жидкости**, как у ожоговых больных (даже при стабильном состоянии пациента на момент осмотра). Переливание жидкостей (коллоидные и солевые растворы **1–2 л**), по возможности — пероральная регидратация.
- **в/в струйное введение глюкокортикостероидов** (в перерасчете на преднизолон внутривенно **60–150 мг**).
- **готовность к искусственной вентиляции легких (ИВЛ)**, трахеотомии при развитии асфиксии и немедленная госпитализация в реанимационное отделение.

Схемы лечения

Системная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты системного действия:



- преднизолон **50–80** мг в сутки в/м или в/в
- дексаметазон **7–10** мг в сутки в/м или в/в.

2. Инфузионная терапия (допустимо чередование различных схем):

- калия хлорид + натрия хлорид + магния хлорид **(С) 400,0** мл в/в капельно, на курс **5–10** вливаний
- натрия хлорид **0,9% (С) 400** мл в/в капельно на курс **5–10** вливаний
- кальция глюконат **10% (С) 10** мл **1** раз в сутки в/м в течение **8–10** дней;
- тиосульфат натрия **30% (С) 10** мл **1** раз в сутки в/в на курс **8–10** вливаний.
- Также является оправданным проведение процедур гемосорбции, плазмафереза.



3. При возникновении инфекционных осложнений назначают **антибактериальные препараты** с учетом выделенного возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам и тяжести клинических проявлений.



Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – острая, тяжелая, токсико – аллергическая реакция кожи на медикаментозный агент, которая проявляется массивной отслойкой эпидермиса, обусловленной апоптозом кератиноцитов, протекающая с вовлечением слизистых оболочек, с потенциально возможным летальным исходом

Эпидемиология

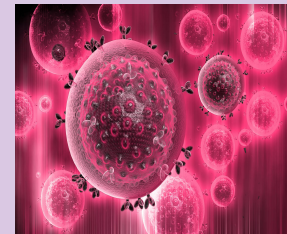
- *Заболеваемость составляет от 0,4 до 6 случаев на 100 000 населения
- *Чаще встречается у женщин (женщины: мужчины = 1,5: 1).
- *Прямой зависимости риска заболевания от возраста не выявлено. Группой риска считаются пациенты, ранее перенесшие синдром Лайелла, особенно в детском возрасте.



Этиология

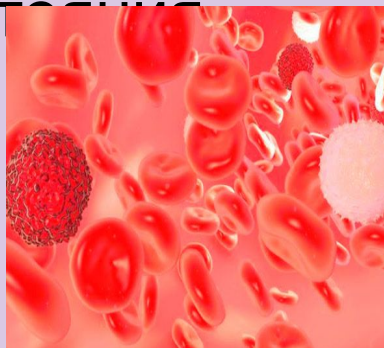
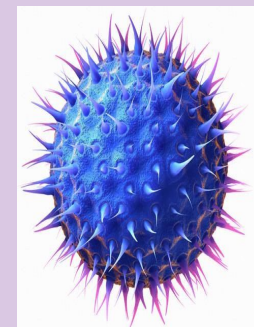
Основная и самая важная роль в развитии патологии принадлежит различным лекарственным препаратам. На первом месте по частоте вызываемых аллергических реакций стоят сульфаниламидные антибактериальные средства. Затем по убыванию следуют: пенициллины, тетрациклины, эритромицины, противосудорожные препараты, противовоспалительные, обезболивающие, противотуберкулезные средства. В настоящее же время зафиксированы и описаны случаи развития тяжелой реакции на применение таких "безобидных" препаратов, как витамины и биологически активные добавки, средства для рентгеноконтрастирования, противостолбнячная сыворотка и др.

Факторы риска развития синдрома лайелла



Факторы риска:

1. Предшествующие аллергические реакции на данный препарат.
2. Вирусная инфекция: вирус простого герпеса, ВИЧ, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус.
3. Злокачественные новообразования и лейкозы.
4. Лучевая терапия.
5. Иммунизация.
6. Иммунодефицитные состояния.



**Острое начало,
стремительное
нарастание
симптомов**

Лихорадка

**Симптомы
интоксикации**

**Клинические
проявления**

Поражение кожи и

**слизистых
оболочек**

-симптом
«смоченного
белья»
-симптом
«перчаток и
носов»

-Эрозии слизистых

**Присоедине
ние
Вторичной
инфекции**

Дегидратация
Жажда
Сгущение крови
Почечная
недостаточность

Формы течения синдрома лайелла

Форма течения	Основные характеристики
Молниеносная форма	10 % всех случаев заболевания. Развивается в течении нескольких часов, характерно поражение до 90% поверхности тела. Летальный исход 95 % в течение 2-3 суток
Острая форма	50-60% всех случаев заболевания. Площадь пораженного эпителия может достигать 70%. Заболевание длится до 7-20 суток. Летальность 60%.
Благоприятная течение (сглаженная форма)	Частота до 30% случаев. Поражение кожных покровов и слизистых оболочек не превышает 50% поверхности тела. В течение 3-6 недель состояние, как правило улучшается, до полного



Диагностика

1. Анализ жалоб больного – жалобы пациента на кожные высыпания по типу пузырей, болезненность кожи, повышение температуры тела, выраженную слабость.
2. Данные анамнеза жизни.
3. Результаты объективного осмотра.
4. Общий анализ крови (Повышение СОЭ, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия (редко), лимфопения, анемия).
5. Биохимический анализ крови – уменьшение количества белка, повышенный уровень билирубина (одной из составляющих частей желчи) указывает на нарушение функции печени, повышенный уровень мочевины (конечного продукта белкового обмена) говорит о нарушении функции почек, электролитные сдвиги.
6. Общий анализ мочи – уровень белка в моче увеличивается, что также говорит о нарушении функционирования почек; гематурия свидетельствует уже о сильном повреждении почек.
7. Гистологическое исследование биоптата кожи.
8. Бактериологический посев содержимого пузырей.

Специфические аллергологические тесты

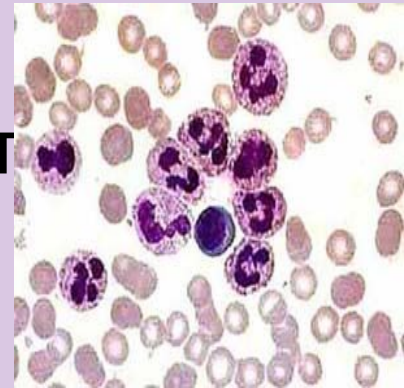
*Тест дегрануляции базофилов по Шелли

*Реакция агломерации лейкоцитов по Флеку

*Реакция бластной трансформации лимфоцитов

*Гемолитические тесты

*Пункционная биопсия с использованием замороженной кожи.



НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

РЕЖИМ

Стерильная палата, индивидуальные

ДИЕТА

Адаптированное или парентерально



ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ

- гемосорбция,
- высокообъемный плазмаферез,
- плазмафильтрация



МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

НАРУЖНОЕ

- Обработка слизистых оболочек глаз, ротовой полости, гениталий 3-4 раза в сутки; кожи – 2 раза в сутки:
- Дезинфицирующие растворы: 2 % раствор борной кислоты, 1% раствор танина, раствор фурацилина 1:5000, светло-розовый раствор перманганата калия (1:10 000)
- Комбинированные кортикостероидные препараты в виде аэрЭпителизирующие средства:

Состав	Торговое название	Форма выпуска
Гидрокортизона ацетат 1,3 мг + Окситетрациклина гидрохлорид 4 мг	Оксикорт	Аэрозоль - 75,0
Триамцинолона ацетонид 250 мкг + Тетрациклина гидрохлорид 10мг	Полькортолон ТС	Аэрозоль - 40,0

- депроитенизированный гемодериват из телячьей крови (актовегин): гель – на кожу,
- адгезивная паста - на слизистые оболочки полости рта 2-3 раза в суткиозолей -

ОБЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ.

Системная кортикостероидная терапия: метилпреднизолон (метипред) 500-1000 мг/кг в сутки в/в через инфузомат в течение 3 дней с постепенным снижением при стабилизации состояния. Во время применения кортикостероидных препаратов необходимо проведение корригирующей терапии.

Интенсивная трансфузионная терапия до 2 л в сутки под контролем суточного диуреза:

- растворы электролитов (раствор Рингера)
- плазмозамещающие растворы (свежезамороженная плазма, альбумин)
- антибиотикотерапия: антибиотики широкого спектра действия с учетом аллергологического анамнеза и результатов посева. Не использовать антибиотики пенициллинового ряда!
- цефтриаксон (роцефин) 1000 мг в/в 1-2 раза в сутки
- цефотаксим (клафоран) 1000 мг в/в 2 раза в сутки
- цефпиром (фортум) 1000 мг в/в 2 раза в сутки
- Симптоматическая терапия - по показаниям

Спасибо за внимание!!!

