

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЕ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМЕНИ
ГЕЛЬМГОЛЬЦА» МИНЗДРАВА РОССИИ



ПОРТАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ

СТРУКТУРА УЧЕБНОГО СОДЕРЖАНИЯ

1. Термины и определения
2. Код по МКБ-10
3. Эпидемиология
4. Этиология и патогенез
5. Клиника, диагностика и лечение
 - 5.1. Клиническая картина синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла
 - 5.2. Диагностика синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла
 - 5.3. Лечение синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла
6. Заключение



ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ



Термины

МЭЭ - многоформная экссудативная эритема.

ССД - синдром Стивенса-Джонсона.

ТЭН - токсический эпидермальный некролиз.

СЛ - синдром Лайема.

ЭЛР - эпидермолитические лекарственные реакции.

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

СО – слизистые оболочки.

ГК – глюкокортикоиды.



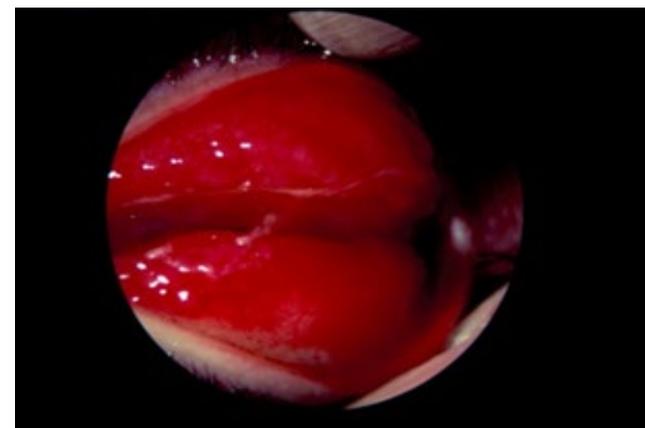
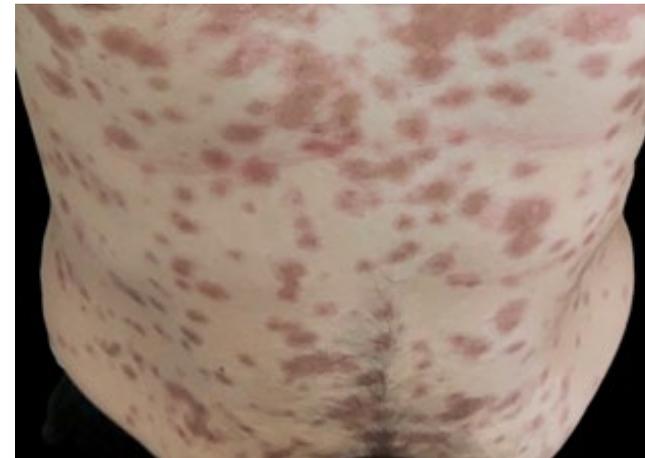
Определение

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) – острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и, в ряде случаев, слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению.

Чаще возникает в осенний и весенний периоды.

Преимущественное поражение лиц молодого и среднего возраста.

Возможна связь с сенсибилизацией организма к различным лекарственным препаратам.



Из открытых источников



Краткая информация о синдромах Стивенса-Джонсона и Лайелла

Термины «синдром Стивенса-Джонсона» (ССД) – эпидермолитические лекарственные реакции (ЭЛР) и многоформная эксудативная эритема (МЭЭ) исторически использовались как синонимы.

Однако, в настоящее время большинство авторов склоняется к выделению МЭЭ в отдельное заболевание с более легким и рецидивирующим течением.

Более тяжелый вариант ССД – токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)/синдром Лайелла.

Данные клинические формы сопровождаются патологическими изменениями конъюнктивы и роговицы.



КОД ПО МКБ-10



Классификация по МКБ-10. Системные проявления

Код по международной классификации болезней МКБ-10:

Класс	<L00-L99>	<Болезни кожи и подкожной клетчатки>
Блок	<L50-L54>	<Крапивница и эритема>
Код	<L51>	<Эритема многоформная>
	<L51.1>	<Синдром Стивенса-Джонсона>
	<L51.2 >	<Токсический эпидермальный некролиз (Лайелла)>



Классификация по МКБ-10. Офтальмологические проявления

Код по международной классификации болезней МКБ-10:

Класс	<H00-H59>	<Болезни глаза и его придаточного аппарата>
Блок	<H10-H13>	<Болезни конъюнктивы>
Код	<H10.1>	<Острый атопический конъюнктивит>
	<H10.2>	<Другие острые конъюнктивиты>
	<H10.3>	<Конъюнктивит неуточненный>
	<H10.4>	<Хронический конъюнктивит>
Блок	<H15-H22>	<Болезни склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела>
Код	<H16>	<Кератит>
	<H 16.0>	<Язва роговицы>
	<H16.9>	<Кератит неуточненный>



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ



ПОРТАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИМЕНИ ГЕЛЬМГОЛЬЦА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Эпидемиология

- Синдром Стивенса-Джонсона является редкой патологией с годовым коэффициентом заболеваемости 1,2 - 6 на 1 млн населения.
- Синдром Лайелла, как более тяжелая клиническая форма, имеет годовой коэффициент заболеваемости 0,4 - 1,2 на 1 млн населения.
- Наиболее часто, по данным литературы, подвержена поражению возрастная группа 20 – 45 лет.
- Связь с применением лекарственных препаратов зарегистрирована более, чем у 95% больных.
- Инфекционный агент и последствия иммунизации составляют не более 5%.
- Смертность составляет около 5% при ССД и значительно выше при синдроме ТЭН-Лайелла – до 12%.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ



Этиология

МЭЭ рассматривается как инфекционно-аллергическое заболевание. Данное состояние включает клеточно-опосредованную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что может быть связано с воздействием лекарственных препаратов. В зоне риска применение широкого спектра антибактериальных препаратов, особенно сульфаниламиды, анальгетики, жаропонижающие и др., а так же так называемые «лекарственные коктейли», которое провоцирует развитие **симптоматической формы МЭЭ**.

Для заболевания характерен скрытый период между приемом препарата и развитием клинической картины – от 2 до 8 недель, необходимый для формирования иммунного ответа.

Развитие заболевания на фоне некоторых инфекционных процессов – **идиопатическая форма МЭЭ** – инициируется такими факторами, как вирусы герпеса, Коксаки и ЕСНО, микоплазмами и хламидиями. Имеет определенную сезонность обострений – весна и осень. Почти в 50% случаев заболевание начинается на 3 – 14 день после возникновения Herpes Labialis.



Триггерные факторы развития синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла

1. Инфекционные агенты.
2. Лекарственные препараты.
3. Злокачественные заболевания.
4. Не установленные причины.



Патогенез

Основной механизм развития – 3 тип аллергической реакции – реакция Артюса – смешанного типа с чертами гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

Массовая гибель базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек, вызванных Fas-индуцированным и перфорин/гранзим-опосредованным апоптозом клеток. Программируемая гибель клеток происходит в результате иммуноопосредованного воспаления, важную роль в развитие которого играют цитотоксические Т-клетки.

ССД/ТЭН-Лайема относятся к заболеваниям, имеющим характерные клинические проявления, но при этом вызываемые различными причинами. Симптоматика, характерная для данного заболевания, является следствием единства патогенетических механизмов.



Лекарственные препараты, провоцирующие развитие синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла

1. Противосудорожные (карбамазепин, фенobarбитал).
2. Сульфаниламиды.
3. Антибактериальные препараты (пеницимины, тетрациклины, цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы).
4. НПВС (пироксикам, ацетилсалициловая кислота).
5. Антиподагрические (аллопуринол).
6. Местные анестетики.



КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ



ПОРТАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИМЕНИ ГЕЛЬМГОЛЬЦА» МИНЗДРАВА РОССИИ

1. Клиническая картина синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла



Клиническая картина синдрома Стивенса-Джонсона

- Синдром Стивенса-Джонсона – тяжелая форма МЭЭ, при которой одновременно развивается поражение слизистых оболочек (СО) полости рта, носа, мочеполовых органов, ЖКТ, кожные покровы, а также конъюнктивы век и глазного яблока.
- Поражение кожи – менее 10% поверхности тела.
- Характерны сезонность возникновения заболевания и склонность к рецидивам.
- Заболеванию предшествует продромальный период.
- Высыпания чаще локализуются на туловище и не имеют склонности к слиянию.



Клиническая картина синдрома Лайелла

- Синдром ТЭН-Лайелла – наиболее тяжелая форма МЭЭ с вовлечением в процесс практически всех слизистых оболочек, в том числе СО внутренних органов, обширного поражения поверхности кожи с отслоением эпидермиса, образованием геморрагических пузырей, с последующим их эрозированием.
- Поражение кожи – более 30% поверхности тела.
- Нет зависимости от сезонности возникновения заболевания и отсутствует склонность к рецидивам.
- Заболевание имеет внезапное начало.
- Генерализованное поражение кожи, склонные к слиянию очаг.

Течение заболевания сопровождается дегидратацией, шоком, присоединением вторичной инфекции и септицемией.

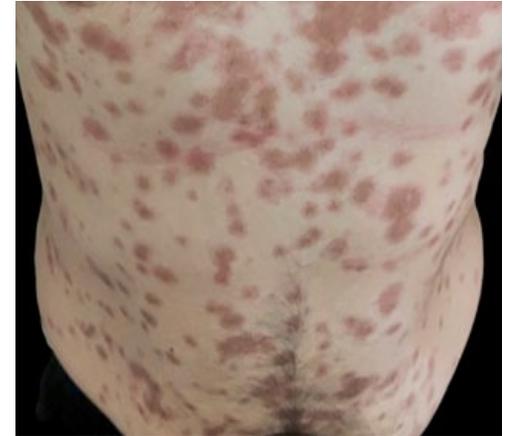


Системные проявления

Заболевание начинается внезапно, остро. Появляется общее недомогание, озноб, слабость, повышается температура тела до 38°C и выше. Пациенты предъявляют жалобы на головную боль, ломящие боли в мышцах и суставах.

Через 1-2 суток на коже кистей, предплечья, голени, лица, шеи появляются синюшно-красные пятна, возвышающиеся над окружающей кожей, которые в течение нескольких часов превращаются в пузыри.

Симптомы системного поражения СО включают боль, выделения из носа, боль при мочеиспускании, глотании, кашель и т.д.



Из открытых источников



Офтальмологические проявления синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла

Поражение глаз развивается у 80% пациентов.

В острой стадии заболевания проведение стандартного офтальмологического осмотра с помощью щелевой лампы может быть затруднено из-за тяжелого системного состояния пациента.

Наиболее характерны жалобы:

- на покраснение глаз;
- ощущение «инородного тела» различной степени выраженности;
- светобоязнь;
- слезотечение;
- снижение остроты зрения.



Клиническая картина острой стадии заболевания - КОНЪЮНКТИВА

Отек и разлитые геморрагические высыпания на коже век вызывают болевые ощущения у пациента и затрудняют открытие глаз для проведения осмотра. Формируются геморрагические корочки на краях век.

Фолликулярная реакция конъюнктивы нижнего свода различной степени выраженности.

Сосочковая реакция конъюнктивы верхнего века различной степени выраженности.

Формирование конъюнктивальных мембран и псевдомембран, образование пузырей, сопровождающиеся кровоточивостью слизистой.



Из открытых источников



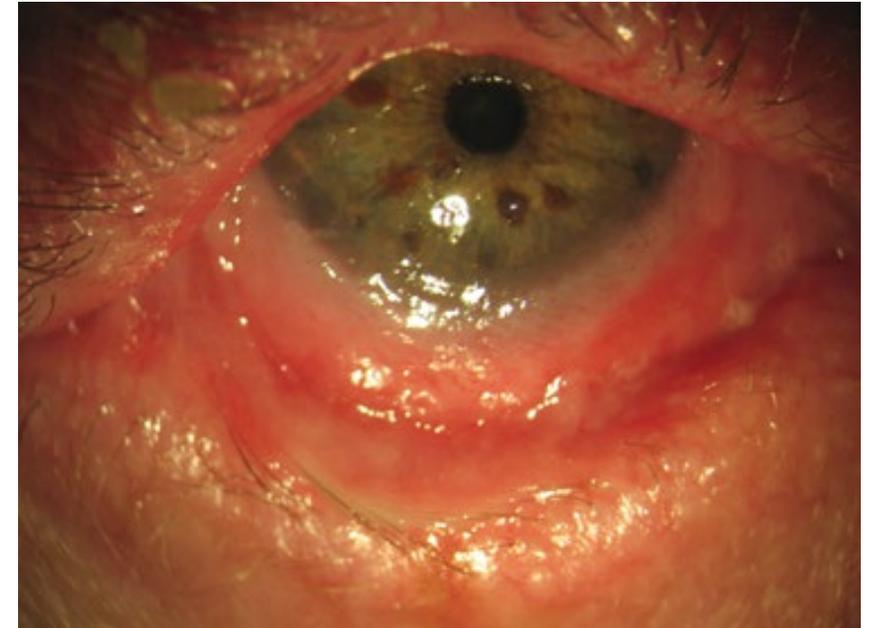
Клиническая картина острой стадии заболевания - роговица

На поверхности роговицы развиваются дефекты эпителия, от точечной эпителиопатии до крупных дефектов эпителия.

При присоединении бактериальной флоры возможно развитие бактериального кератита или бактериальной язвы роговицы.

Нередко на фоне ССД/ТЭН-Лайема развиваются явления ирита.

Имеются литературные данные о развитии панофтальмита.



Из открытых источников



Системные проявления на поздней стадии заболевания

Образование пузырей и геморрагических корок на губах, языке, ротоглотке, СО носа, гениталий.

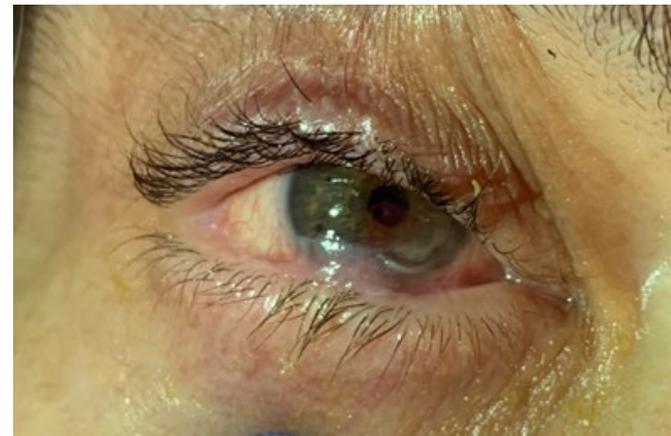
В исходе заживления везикулезных, геморрагических или некротических поражений кожи в течение 1-4 недель формируются пигментированные рубцы.

В дальнейшем развиваются рубцовые изменения слизистых оболочек носоглотки, пищевода, желудочно-кишечного тракта и т.д., приводящие к инвалидизации пациентов.



Глазные проявления на поздней стадии заболевания

- Синдром «сухого глаза».
- Хронический блефароконъюнктивит.
- Трихиаз.
- Рецидивирующая эрозия роговицы.
- Помутнение роговицы.
- Симблефарон.



Из архива автора



Клинические признаки поздней стадии

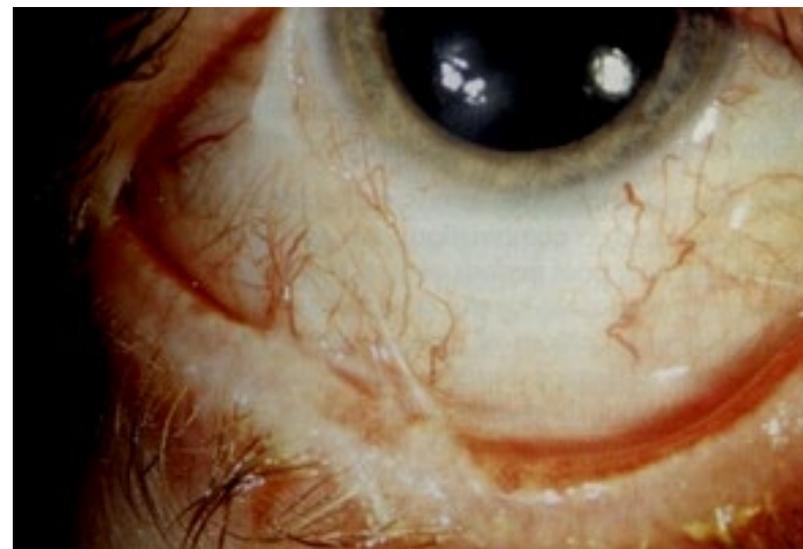
- Развитие рубцовых изменений конъюнктивы с укорочением свода и формирование симблефарона.
- Развитие ксероза конъюнктивы и маргинального края век с образованием шероховатых бляшек.
- Развитие рубцового заворота век и эктропиона, трихиаза, метаплазии ресниц и анкилоблефарона.
- На роговице регистрируется кератопатия, помутнения роговицы, васкуляризация и кератинизация. Процесс прогрессирует в результате первичного воспаления и/или присоединения вторичной инфекции, а так же из-за рубцового заворота век и неправильного роста ресниц.
- В следствии развития фиброза слезных точек, пациентов часто беспокоит слезотечение.
- Синдром «сухого глаза» развивается в результате фиброза протоков слезной железы и метаплазии конъюнктивы с последующей гибелью бокаловидных клеток.



Изменения переднего отдела глаза на поздней стадии заболевания



Кератинизация роговицы



Развитие рубцовых изменений конъюнктивы

Из архива автора



2. Диагностика синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла



Диагностика

1. Основополагающими в верификации диагноза ССД/ТЭН-Лайема являются клинические критерии:

- типичные кожные высыпания;
- положительный симптом Никольского – отслаивание эпидермиса при легком трении здорового на вид участка кожи;
- одновременное вовлечение в процесс СО не менее двух органов;

2. Данные лабораторных исследований;

3. Гистологические исследования.



Диагностические манипуляции при офтальмологических проявлениях

Лабораторная диагностика:

- бактериоскопический метод (микроскопия мазка);
- бактериологический метод (культуральный);
- определение чувствительности к антимикробным препаратам.

Инструментальные исследования - мониторинг внутриглазного давления.



Дифференциальная диагностика синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла

Критерий оценки	ССД	ТЭН-Лайема
Этиология	Инфекционные агенты; лекарственные препараты	Лекарственные препараты
Сезонность возникновения	Характерно	Нет
Склонность к рецидивам	Характерно	Нет
Наличие продромального периода	Характерно	Внезапное начало
Локализация высыпаний	Туловище	Генерализованное поражение
Характер высыпаний	Нет склонности к слиянию	Обширные, склонные к слиянию очаги
Офтальмологические проявления	Преимущественное поражение конъюнктивы	Поражение конъюнктивы и роговицы



Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями

Многоформную экссудативную эритему следует дифференцировать с:

- токсидермиями;
- пузырчаткой;
- болезнью Кавасаки;
- буллезным пемфигоидом;
- системной красной волчанкой.

Для проведения дифференциальной диагностики проводят анализ характера течения (острый, подострый), склонности к рецидивированию, характера кожных высыпаний, их локализации, данных лабораторных исследований.



3. Лечение синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла



Системная терапия

С целью устранения провоцирующего фактора немедленная отмена «виновного» препарата или всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми.

В остром периоде заболевания тактика лечения зависит от клинических проявлений.

- При тяжелом течении процесса, большой площади поражения, вовлечении в процесс СО различных органов показано парентеральное введение глюкокортикоидов (ГК). В особо тяжелых случаях рекомендовано в/в введение иммуноглобулинов или циклоспорина А перорально.
- При любой форме МЭЭ показана десенсибилизирующая терапия – хлоропирамин или клемастин в виде в/в и в/м инъекций.
- Дегидратационная терапия.
- Энтеросорбенты.

Местное лечение – применение аппликаций с протеолитическими ферментами, обработка кожи антисептическими растворами с деликатным удалением некротических тканей.



Консервативная терапия офтальмологических проявлений - конъюнктивит

В острой стадии рекомендуется проведение ежедневного осмотра с целью контроля состояния роговицы и исключения образования симблефарона.

- Инстиляции глюкокортикоидов – дексаметазон 0,1% - 2 - 4 раза в день от 10 до 21 дня, постепенно снижая кратность инстиляций.
- Иммунотропный препарат – циклоспорин 0,05% - в инстиляциях 2 раза в день длительно.
- Препараты искусственной слезы – длительные инстиляции, 3-6-8 раз в день. Возможно использование слезозаместителей в виде гелей – от 1 до 3 раз в день;
- Кератопротекторы в инстиляциях 3 раза в день и/или в виде гелей/мазей 1-2 раза в день.
- При признаках вторичного инфицирования - антисептические средства в инстиляциях 2-3 раза в день.

Предпочтительны препараты без консерванта!



Консервативная терапия офтальмологических проявлений - кератит и язва роговицы

- Инстиляции глюкокортикоидов – дексаметазон 0,1% - 2 - 4 раза в день от 10 до 21 дня, постепенно снижая кратность инстиляций.
- Иммуотропный препарат – циклоспорин 0,05% - в инстиляциях 2 раза в день длительно.
- Препараты искусственной слезы – длительные инстиляции, 3-6 раз в день. Возможно использование слезозаместителей в виде гелей – от 1 до 3 раз в день;
- Кератопротекторы в инстиляциях 3 раза в день и/или в виде гелей/мазей 1-2 раза в день.
- При признаках вторичного инфицирования - антисептические средства в инстиляциях 2-3 раза в день.

Предпочтительны препараты без консерванта!

Парабульбарные инъекции дексаметазона 0,1 - 0,3 мл под контролем состояния роговицы!



Терапия при вторичном бактериальном инфицировании - кератит и язва роговицы

При подозрении на присоединение вторичной флоры:

- Антибактериальные препараты широкого спектра действия в инстилляциях 3 раза в день. При развитии бактериальной язвы роговицы возможно форсированное назначение антибактериальных глазных капель – каждый час. Возможно сочетание с антибактериальными глазными мазями 1-3 раза в день. Предпочтительно использовать препараты без консерванта!
- Парабульбарные инъекции Гентамицина 0,5 мл.
- В/м или в/в инъекции антибактериальных препаратов широкого спектра действия.



Профилактика осложнений при синдромах Стивенса-Джонсона и Лайелла

- Предотвращение развития экспозиционной кератопатии при нахождении пациента на ИВЛ (влажные камеры, гелевые подушечки, инстиляции препаратов искусственной слезы).
- Лизис образующегося симблефарона с помощью стерильной стеклянной палочки или ватной палочкой, смоченной раствором антисептика.
- Возможно использование склерального кольца для предотвращения формирования симблефарона.
- Удаление мембран и псевдомембран.
- Профилактика развития бактериальных осложнений.



Лечение хронической стадии

- Адекватное увлажнение глазной поверхности с помощью частого и длительного использования препаратов искусственной слезы в виде капель и/или гелей.
- Местное назначение мази, содержащий витамин А для замедления развития ксероза.
- Удаление неправильно растущих ресниц.
- При возможности – назначение лечебных мягких контактных линз.
- Хирургическое лечение включает в себя трансплантацию СО (ауто трансплантат СО рта для реконструкции свода), послойную кератопластику, трансплантацию амниотической мембраны, лимбальных стволовых клеток. В терминальной стадии – имплантация кератопротеза.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ



ПОРТАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВА РОССИИ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИМЕНИ ГЕЛЬМГОЛЬЦА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Заключение

- Хотя МЭЭ, в частности при ССД/ТЭН-Лайелла, развиваются достаточно редко, заболевание носит тяжелый, трагически развивающийся характер и часто заканчивается летальным исходом. Офтальмологические проявления при данной патологии имеют хроническое, прогрессирующее течение, в исходе которого у 3-10% больных развивается слепота.
- После купирования острого процесса наступает период хронизации, возможно рецидивирующее течение и утяжеление клинического состояния.
- Заболевание требует постоянной терапии и негативно влияет на качество жизни пациентов.
- При грамотном подходе к терапии офтальмологических проявлений при ССД/ТЭН-Лайелла в остром периоде возможна профилактика развития таких осложнений, как бактериальная язва роговицы, формирование симблефарона, с последующим достижением длительных периодов стабилизации состояния.

