

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТИТОВ

*А.Л.Барабанов и В.Г.Панкратов (БГМУ, г. Минск)*

Под термином “дерматит” понимают воспаление кожи в результате воздействия экзогенных факторов раздражающего или сенсибилизирующего действия. Внешние или экзогенные раздражители могут быть механическими, физическими, химическими (в том числе лекарственные препараты) и биологическими (сок растений, медузы, некоторые морские животные, рыбы, насекомые и др.).

Дерматиты делятся на простые контактные, аллергические контактные и токсико-аллергические (токсидермии) [1, 3].

**Простые контактные дерматиты (Код по МКБ-10: L24)** развиваются при действии на участки кожи облигатных и факультативных раздражителей химической природы. Они могут развиваться после однократного воздействия таких облигатных раздражителей, как боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия, концентрированные растворы кислот, едких щелочей, солей тяжелых металлов, а также после многократного воздействия на участки кожи факультативных раздражителей, не обладающих сенсибилизирующими свойствами, но оказывающих слабовыраженное первичное раздражающее действие или угнетающих секрецию потовых и сальных желез, что вызывает обезжиривание и сухость кожи. К факультативным раздражителям относят слабо концентрированные растворы кислот, щелочей, солей тяжелых металлов, органические растворители (бензин, керосин, дизтопливо, ацетон, уайт-спирт, бутанол и др.), смазочные масла, охлаждающие эмульсии, мазут, деготь, цианистые соединения, формалин и др.). Они оказывают первичное раздражающее действие. Некоторые из них обладают и сенсибилизирующими свойствами (формалин и др.). Факультативные химические раздражители при длительном многократном воздействии могут вызывать ряд форм дерматитов: эпидермит, простой контактный дерматит, изъязвления кожи или “прижоги”, онихии и паронихии, масляные фолликулиты, роговые и воспалительные акне, ограниченные гиперкератозы.

Повторные механические воздействия могут приводить к развитию оомозелелостей. Среди физических факторов, приводящих к развитию простого дерматита, следует упомянуть высокие и низкие температуры (ожоги и отморожения I-III степени), ультрафиолетовые лучи (солнечный дерматит), рентгеновское излучение (лучевые дерматиты). Фитодерматиты вызываются биологическими факторами, в частности соком таких растений, как борщевик, первоцвет и др.

ПО МКБ-10 различают острый и хронический простой контактный дерматит

Клиническая картина простых контактных дерматитов характеризуется тем, что зона раздражения кожи строго соответствует зоне контакта с раздражителем и характеризуется развитием выраженной эритемы, отёка, нередко и пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. В очагах поражения возможно развитие некроза, например, после воздействия очень высокой температуры. Субъективно больные отмечают жжение, нередко болезненность, реже зуд в очагах поражения.

*Диагноз простого контактного дерматита* базируется на данных анамнеза и характерной клинической картине, на сравнительно быстром разрешении высыпаний после устранения контакта с этиологическим фактором.

**Аллергические контактные дерматиты (Код по МКБ-10: L23)** возникают при непосредственном контакте с кожей веществ, способных провоцировать аллергическую реакцию замедленного типа. В настоящее время от 2 до 10 % населения Земли страдает аллергическим контактным дерматитом [2]. Аллергенами могут быть медикаменты, косметические и парфюмерные средства, краски, металлы, инсектициды и т.д. Уже известно более 3000 химических веществ, способных сенсibilизировать кожу при контакте с ней или аэрогенным путём [2]. Несмотря на то, аллерген контактирует с ограниченным участком кожи, возникает сенсibilизация всего организма. Больные не всегда могут заподозрить причину своего заболевания, тем более что клинические проявления возникают через несколько суток после начала сенсibilизации. В развитии повышенной чувствительности у больных аллергическим дерматитом участвуют сенсibilизированные лимфоциты, клетки Лангерганса, медиаторы иммунного воспаления и др. У этих больных вначале формируется моновалентная сенсibilизация, а в дальнейшем – поливалентная.

Согласно МКБ-10 аллергический контактный дерматит может быть острым и хроническим. При остром аллергическом контактном дерматите на месте контакта с аллергеном кожа краснеет, возникают папулы и микровезикулы. Часть микровезикул вскрывается, образуя небольшие участки мокнутия, которые бывают кратковременным и нередко выраженным. Очаги поражения не имеют четких границ, элементы сыпи появляются одновременно. Постепенно клинические проявления дерматита регрессируют, но сенсibilизация к данному аллергену сохраняется долго и это является почвой для новых рецидивов при повторных контактах с аллергеном.

Хронический контактный аллергический дерматит, характеризующийся умеренным воспалением и гиперкератозом в местах повторных контактов с аллергеном, при повторных воздействиях аллергенов может трансформироваться в экзему с развитием поливалентной сенсibilизации.

Своеобразным аллергическим дерматитом является фотодерматит. В этом случае патогенез тот же, что при контактном аллергическом дерматите, но помимо контакта с аллергеном, необходимо воздействие ультрафиолетовых лучей. В качестве сенсibilизатора при фотодерматитах выступают некоторые лекарственные средства (сульфаниамиды, гризеофульвин, ихтиол, доксициклин, фторхинолоны, кортикостероиды при длительном наружном применении и др.), вещества входящие в состав косметических, парфюмерных и моющих средств, соков растений и т.д. Поражаются открытые участки тела, на которых появляются стойкая эритема, микровезикулярная сыпь, волдыри, пузыри. В результате расчесов могут развиваться очаги лихенификации.

*Диагноз аллергического контактного дерматита* основывается на данных анамнеза, характерной клинической картины, положительных результатов аллергических кожных проб с аллергенами или иммунологических тестов *in vitro*.

Дифференциальный диагноз аллергического дерматита проводится с простым дерматитом, токсидермией и экземой.

**Лечение.** Прежде всего следует устранить фактор, вызвавший заболевание. Если клиническая картина дерматита выражена неярко, то, устранив контакт с раздражителем или аллергеном, можно ограничиться наружным лечением кортикостероидными мазями, кремами, аэрозолями. В более тяжелых случаях назначают десенсибилизирующие и антигистаминные препараты в средние терапевтические дозы. Практикуют внутривенное введение 30 %-го раствора тиосульфата натрия по 10 мл ежедневно, 10 %-го раствора глюконата кальция по 10 мл ежедневно (на курс лечения до 10 инъекций), антигистаминные препараты перорально: пипольфен (прометазин гидрохлорид) по 0,025 2-3 раза в день после еды; тавегил (клемастин) по 0,001 2-3 раза в день перед завтраком и сном; зиртек (цетиризин) 0,01 по 1 таблетке после обеда; кларитин (лоратадин) 0,01 по 1 таблетке после обеда; кестин (эбастин) 0,01 по 1 табл после обеда; перитол (ципрогептадин) 0,004 3-4 раза в день, эриус (дезлоратадин) по 5 мг после обеда и т.д.) [1, 3].

При дерматитах, сопровождающихся образованием пузырей, кожу обмывают перекисью водорода или раствором перманганата калия, протирают спиртом. Покрышки пузырей следует надрезать стерильными ножницами и смазать анилиновыми красителями. На эрозивные поверхности накладывают антибактериальные примочки, а после прекращения мокнутия – цинковая паста, крем Унны, кортикостероидные наружные препараты (элоком, адвантан, целестодерм, синафлан, тридерм и др.) [1, 3, 5, 6].

**ТОКСИДЕРМИИ** (*J.Jadassohn, 1905*) - воспалительные поражения кожи и слизистых оболочек в результате действия на нее химических веществ различного

происхождения, поступивших эндогенно (парентерально, перорально, ингаляционно).

**(Код по МКБ-10: L27 –Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь)**

В англоязычной литературе используется термин «*drug eruptions*» - лекарственные высыпания. Однако лекарственные препараты являются хотя и основной, но не единственной причиной токсидермий.

Возможные причины токсидермий [4]:

- лекарственные препараты (вызывают медикаментозные токсидермии – самые частые, наиболее опасные для больных)
- пищевые продукты (вызывают алиментарные токсидермии)
- производственные химические вещества (вызывают профессиональные токсидермии)
- бытовые химические вещества (вызывают бытовые токсидермии)
- продукты нарушенного обмена (аутоотоксические токсидермии).

Общее свойство всех токсидермий, независимо от причины – попадание причинного фактора в кожу гематогенным путем.

Токсидермии на лекарственные средства являются наиболее частыми как в общеклинической, так и в дерматологической практике: наблюдаются у 2-3% госпитализированных пациентов, у 1% амбулаторных пациентов, составляют примерно 19% всех осложнений медикаментозного лечения, являются причиной смерти госпитализированных пациентов в 0,3% случаев.

Считается, что риск развития лекарственных токсидермий выше у женщин, у лиц с имеющимися аллергическими заболеваниями, увеличивается с возрастом и с нарастанием числа одновременно принимаемых лекарств.

Практически любое лекарственное средство может быть причиной развития токсидермии аллергического либо неаллергического генеза, однако наиболее частыми причинными факторами являются антибиотики (особенно часто – бета-лактамы), сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, снотворные и рентгеноконтрастные препараты, вакцины и сыворотки.

Пути введения препарата, приводящими к развитию именно токсидермии являются пероральный, все разновидности парентерального (внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрикожный, внутриартериальный, эндолимфатический, эндолюмбальный, ингаляционный, ректальный, вагинальный и др.), а также местное применение при большой площади нанесения, особенно при наличии активного воспалительного процесса, когда возможна системная абсорбция.

Все механизмы развития лекарственных токсидермий можно разделить на иммунные и неиммунные, или токсические.

В основе иммунных механизмов могут лежать аллергические реакции любого типа – как немедленного, так и замедленного, а также их сочетание. Большинство лекарственных средств представляют собой гаптены (неполные антигены), которые конъюгируют с альбуминами, приобретая свойства полноценного антигена. Клинические проявления аллергических реакций на коже невозможно предсказать клинически, поскольку одно и то же вещество может вызвать различную клинику у разных людей, у одного и того же человека в разное время на использование одного медикамента могут отмечаться различные проявления, одна и та же клиника может быть следствием действия разных веществ.

Вероятность развития аллергической токсидермии обусловлена количеством и частотой поступления антигена, «антигенной активностью» причинного фактора, связанной с его химическим строением, способностью связывания с белками и др., наличием наследственной предрасположенности к аллергии, наличием фонового аллергического заболевания (крапивницы, экземы, бронхиальной астмы и др.).

Существуют некоторые закономерности развития аллергических токсидермий, независимо от их причины. Так, они развиваются в сенсibilизированном организме после повторного поступления препарата, причем сенсibilизация занимает определенное время, иногда длительное (в этот период причинный агент иногда поступает неоднократно, что затрудняет диагностику); обычно для развития проявлений достаточно поступления минимального количества препарата в организм и даже после разрешающего воздействия высыпания появляются с разной скоростью: от нескольких минут (анафилактические реакции) до нескольких часов (иммунокомплексные и цитотоксические реакции), дней или недель (реакции замедленного типа). Возможно развитие перекрестных аллергических реакций на вещества с общими антигенными детерминантами: например, может возникать реакция на несколько антибиотиков одной группы, также возможна непереносимость антибиотиков у лиц с грибковой инфекцией.

Неиммунные (токсические) механизмы развития токсидермий могут быть обусловлены: побочным действием лекарств (нежелательными или токсическими эффектами), передозировкой лекарств (прямым результатом усиленного фармакологического действия – при ошибочном назначении или нарушении абсорбции, обмена или выделения), идиосинক্রазией (недостаточностью ферментных систем), наличием бактериальной, пищевой и др. аллергии на фоне приема лекарств, метаболическими нарушениями с вторичными изменениями кожи, длительным

применением (отсроченной токсичностью), накоплением в организме (кумулятивной токсичностью), фотосенсибилизацией, взаимодействием при одновременном применении препаратов (нарушение всасывания, вытеснение из мест связывания, стимуляция/ингибирование ферментов, изменение экскреции), обострением имеющихся кожных заболеваний, осложнением заболеваний вторичной инфекцией. Большинство данных реакций клинически предсказуемо.

### **Клиника токсидермий**

Может быть представлена всеми возможными первичными элементами, кроме бугорков и специфических узлов. Общие свойства высыпаний: обычно диссеминированные (исключение – фиксированная форма), симметричные (исключение – фиксированная форма), мономорфные (чаще), могут сочетаться с поражениями слизистых оболочек, придатков кожи, общее состояние больного обычно нарушено, субъективно характерен зуд, реже – жжение и боль.

Далее представлена используемая в дерматологической практике клинико-морфологическая классификация, основанная на преобладающих внешних проявлениях

**Пятнистая токсидермия** – самая частая клиническая форма. Возможные проявления:

- воспалительные пятна (розеола, эритема, эритродермия) – аллергического происхождения (на антибиотики, сульфаниламиды, НПВС, барбитураты, салицилаты, антималярийные средства и др.). Расположены симметрично чаще на туловище, конечностях, складках. Ладони, подошвы, лицо поражаются редко. Пятна сливаются, напоминают корь, скарлатину, краснуху, вторичный сифилис. Может быть лихорадка. Субъективно – зуд. Разрешаются с шелушением. Часто сочетаются с папулами.

- геморрагические пятна – чаще на нижних конечностях – аллергического (васкулиты) и неаллергического происхождения (препараты, снижающие свертываемость)

- пигментные пятна – на открытых участках тела – неаллергического происхождения (за счет скопления самих препаратов или пигментов в коже – реакция на амиодарон, золото, серебро, ртуть, мышьяк, метатрексат и др.). Пигментация стойкая.

**Уртикарная токсидермия:** по сути, представляет собой лекарственно-индуцированную крапивницу, в основе – высвобождение биогенных аминов в ходе аллергической реакции анафилактического типа. Причины: чаще пенициллины и цефалоспорины, сульфаниламиды, сыворотки, вакцины, гипотензивные и антиаритмические средства, цитостатики, прямые гистаминолибераторы (НПВС, рентгеноконтрасты, наркотики и др. – могут вызывать неаллергические высыпания)

Клинические проявления развиваются быстро (минуты-часы). Основное – волдырь (ограниченный отек дермы), плотно-эластический элемент розового или телесного цвета с бледным центром, границы четкие, очертания неправильные, изменчивые. Возможно появление пузырей и геморрагий на поверхности. В течение 24 часов отдельные волдыри бесследно разрешаются. Субъективно – зуд.

Может проявляться в виде ангионевротического отека Квинке – отека всех слоев кожи лица или отдельных его частей, кистей, стоп, половых органов с нечеткими границами, бледной или телесной окраски, без зуда, иногда сочетается с отеком гортани (угроза асфиксии).

**Папулезная токсидермия:** является следствием применения антималярийных препаратов, сульфаниламидов, тетрациклинов, галоидов, препаратов ртути, мышьяка, золота, сурьмы, висмута, противотуберкулезных средств, витаминов В.

Может развиваться самостоятельно или в сочетании с другими формами (пятнистой, везикулезной). Локализуется чаще на конечностях (разгибательные поверхности). Варианты проявлений:

- мелкими красными и красно-фиолетовыми блестящими узелками, напоминающими красный плоский лишай (чаще)
- в ответ на галоиды могут развиваться мягкие крупные вегетирующие узелки, склонные к распаду (йододерма, бромодерма)

**Пустулезная токсидермия:** проявляется стерильными пустулами, после применения галогенов, реже – витаминов группы В, лития, препаратов ГИНК, барбитуратов.

Чаще локализуется в себорейных зонах, клинически имитирует тяжелую угревую болезнь – однако возникает в нехарактерном возрасте. Могут развиваться диссеминированные пустулезные высыпания, связанные с волосяными фолликулами – напоминают фолликулиты.

Предполагаемый механизм – выделение причинных препаратов с кожным салом со стимуляцией локальной воспалительной реакции

**Везикулярная (экзематоидная) токсидермия** – возникает от воздействия препаратов мышьяка, висмута, золота, многих групп антибиотиков, барбитуратов, хинина, брома и др.

Клиника напоминает экзему – появляются мелкие пузырьки на фоне эритемы, вскрываясь, формируют мокнущие участки кожи. Часто рассматривается как обострение экземы в ответ на прием лекарств.

**Узловатая токсидермия** – от приема сульфаниламидов, галоидов, мышьяка, вакцин, НПВС, гизофульвина, метатрексата, барбитуратов.

Клинически соответствует глубокому васкулиту – узловатой эритеме, проявляется болезненными островоспалительными узлами с нечеткими границами, чаще на голених. Может нарушаться общее состояние. Проявления исчезают бесследно.

**Буллезная токсидермия** – развивается от приема антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, брома, йода.

Проявляется диссеминированными пузырями на фоне эритемы, эволюционирующими в эрозии, корки. Общее состояние нарушено, возможна угроза жизни. Может протекать как другие кожные болезни: многоформная экссудативная эритема, лекарственная пузырчатка, буллезный пемфигоид. Формами ее считаются фиксированная токсидермия и синдром Лайелла

**Фиксированная токсидермия** – проявляется ограниченными асимметричными высыпаниями на конечностях, слизистых, гениталиях. Наиболее частая причина – сульфаниламиды (бисептол), реже – НПВС, барбитураты, тетрациклины, карбамазепин.

Клиника: вначале появляется ярко-красное пятно, центр становится синюшным, на нем появляется дряблый пузырь, после вскрытия образующий эрозию, покрывающуюся корочкой. Далее на месте пятна остается стойкая коричнево-серая пигментация. При повторном поступлении причинного агента пятно снова краснеет и клинические проявления развиваются сначала на том же самом месте, и появляются 1-2 новых пятна.

**Синдром Лайелла** (токсический эпидермальный некролиз) – острая сверхтяжелая форма буллезной лекарственной токсидермии. В основе – системная цитотоксическая реакция. Наиболее частые причины – НПВС, антибиотики, аллопуринол.

Заболевание развивается через несколько часов, иногда – несколько дней после приема лекарства: повышается температура до 40С, нарушается общее состояние, появляются болезненные, быстро растущие и сливающиеся красно-коричневые пятна. На пятнах или видимо здоровой коже возникают дряблые плоские пузыри, далее эпидермис отслаивается без формирования полноценных пузырей с образованием очень болезненных обширных (более 30% тела) эрозий. Клиника напоминает ожог 2 степени. На местах механического раздражения кожи она отслаивается (*симптом Никольского*). При скользящем надавливании на коже образуются нерасправляющиеся складки (*симптом смоченного белья*). Кожа с кистей и стоп слезит, сохраняя форму пальцев (*симптом перчаток и носков*). Могут вовлекаться слизистые.

Без лечения вероятность летального исхода, возможными причинами которого являются интоксикация с полиорганной недостаточностью, сепсис, болевой шок, потери жидкости, белка, электролитов – составляет до 70%.

Кроме перечисленных выше клинических форм токсидермии могут проявляться в виде:

- Выпадения волос
- Ониходистрофий
- Кератодермий
- Кожного зуда
- Фотодерматитов
- Хейлитов и гингивостоматитов

Нужно обращать особое внимание на признаки токсидермии, угрожающие жизни пациента, каковыми считаются: отек лица или языка, сливная эритема, геморрагические высыпания, отслойка эпидермиса, пузыри с симптомом Никольского, некроз кожи, поражение слизистых, боль, полостные высыпания, температура 40С и выше, нарушение общего состояния, лимфаденопатия, падение артериального давления, одышка, генерализованные высыпания вплоть до эритродермии, воспалительные изменения в крови

**Для диагностики лекарственной аллергии используют:**

- Тщательный аллергологический анамнез: диагностически значимыми являются связь проявлений с приемом лекарств, отягощенный по аллергии личный или семейный анамнез, наличие латентного периода сенсibilизации, разрешение после отмены препарата
- Положительные алергопробы: капельные, компрессные, скарификационные пробы, внутрикожные пробы, пробирочные тесты вне организма больного (являются предпочтительными, т.к. тесты in vivo могут привести к серьезному обострению).

**Основные принципы лечения аллергических реакций на лекарства**

- Максимально возможное устранение причинного фактора
- Госпитализация со средней тяжестью течения в аллергологические или терапевтические отделения, с тяжелыми – в отделения интенсивной терапии с изоляцией от вероятных аллергенов.
- Выведение причинного фактора из организма (форсированный диурез, энтеросорбенты, слабительные, инфузионная терапия, экстракорпоральная детоксикация)
- Гипоаллергенная диета, при эрозиях на слизистой рта – протертая пища, питательные клизмы, парентеральное питание.

- В легких и средних случаях – гипосенсибилизаторы и антигистаминные препараты внутрь и внутримышечно, в тяжелых - глюкокортикостероиды внутривенно в дозе от 30 мг/сутки преднизолона до пульс-терапии.
- Инфузионная терапия: для дезинтоксикации, обеспечения потребности в белке, нормализации водно – электролитного баланса, борьбы с ДВС и анемией.
- Антибактериальная терапия: при вторичной инфекции с учетом аллергоанамнеза и аллерготестирования *in vitro*.
- Симптоматическая терапия (обезболивающие, сердечно- сосудистые средства, мочегонные, пищеварительные ферменты) по строгим показаниям
- Наружное лечение: использование лекарственных форм наружного применения определяется состоянием воспалительного процесса. При мокнутии – примочки; при остром воспалении без мокнутия – аэрозоли, взбалтываемые смеси, пасты, противовоспалительные кремы и мази, чаще всего содержащие стероиды; при хроническом воспалении – стероидные кремы и мази [1, 3 – 6].

#### **Профилактика лекарственных поражений кожи**

- Назначение лекарств только по показаниям, с учетом аллергоанамнеза и индивидуальных особенностей организма.
- Избегать полипрогмазии и длительного применения лекарств.
- Избегать приема лекарств с близкой к аллергену химической структурой
- Учитывать противопоказания, сопутствующие заболевания.
- В случае сомнения в переносимости предварительно тестировать лекарства вне организма больного.
- Своевременно санировать очаги бактериальной и грибковой инфекции
- Учитывать возможность профессиональной сенсибилизации у медработников и работников фармацевтической промышленности.
- Снижение возможной пищевой и бытовой сенсибилизации
- При склонности к аллергии максимально ограничить лекарственную терапию

#### **Литература.**

1. Дерматология: учебное пособие в 2 ч. Ч.2. Неинфекционная дерматология./ Под ред. В.Г.Панкратова. – Минск : БГМУ, 2008. – С. 3-13.
2. Землякова С.С. Аллергический контактный дерматит и ассоциированные аллергодерматозы: современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике / С.С.Землякова, О.Л.Иванов, А.Н.Львов, Е.С.Феденко // Росс. журн. кож. и вен. бол. – 2010. - № 4. – С. 47 – 51.

3. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: учебник / Под ред. О.Л.Иванова. - М.: Шико, 2002. – С. 169-177.
4. Королёв Ю.Ф. Медикаментозные токсидермии. / Ю.Ф.Королев, Л.Ф.Пильтиенко - Минск : Изд-во «Беларусь», 1978. – 143 с.
5. Панкратов В.Г. Местные глюкокортикоидные средства в дерматологической практике / В.Г.Панкратов, О.В.Панкратов // Мед. знания. – 2003. - № 2. – С. 12-15.
6. Панкратов О.В. Принципы дифференцированной наружной терапии больных аллергодерматозами. /О.В.Панкратов, Л.Г.Барабанов, В.Г.Панкратов // Бел. мед. журнал. -2002. - № 2. С. 80-85.