

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

О.Б. Немчанинова, Т.Б. Решетникова,
А.В. Соколовская, Е.Н. Махновец, Е.В. Свечникова

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ**

Учебное пособие

Новосибирск

2022

Утверждено Центральным координационным методическим советом
Новосибирского государственного медицинского университета.

Авторы:

О.Б. Немчанинова – д.м.н., профессор;

Т.Б. Решетникова – д.м.н., профессор;

А.В. Соколовская - к.м.н.;

Е.Н. Махновец - к.м.н.;

Е.В. Свечникова - д.м.н., доцент

Рецензенты:

И.О. Малова – доктор медицинских наук, профессор
(Иркутский государственный медицинский университет)

С.А. Хардикова - зав.кафедрой дерматовенерологии и косметологии,
доктор медицинских наук, профессор
(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск)

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы в России и во всем мире в целом наблюдается патоморфоз симптоматики многих дерматозов, в том числе и буллезных. Это приводит к трудностям в оценке клинической картины, постановке диагноза и назначении адекватной терапии. Особенно часто эти трудности испытывают молодые врачи-дерматологи, а также врачи смежных специальностей, к которым часто обращаются пациенты с буллезными дерматозами на этапе диагностики.

Данное издание является вторым, переработанным и дополненным. В нем по сравнению с первым изданием, вышедшим в 2007 году, использовано много новых данных, касающихся современных представлений об этиологии, патогенезе и эпидемиологии наиболее часто встречающихся пузырных дерматозов, об их современных клинических особенностях, методах диагностики и терапии. Для повышения эффективности усвоения учебного материала приводятся современная клиническая классификация и международная классификация болезней 10-го пересмотра. Обобщается личный опыт сотрудников кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета НГМУ в вопросах диагностики и лечения больных буллезными дерматозами, а также суммируются данные отечественной и зарубежной литературы.

Целями издания являются:

1. Систематизировать материалы для самостоятельного изучения раздела дерматологии «Буллезные дерматозы».
2. Дать методические рекомендации по диагностике и дифференциальной диагностике различных пузырных заболеваний кожи.
3. Обобщить современные данные по тактике лечения и профилактики буллезных дерматозов.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов.

ВВЕДЕНИЕ

Раздел о буллезных дерматозах представляет собой недостаточно разработанную главу современной дерматологии. Отчасти это связано с тем, что пузырьные дерматозы встречаются в структуре заболеваемости гораздо реже, чем, например, грибковые, вирусные или аллергические заболевания кожи. Этиология и патогенез буллезных дерматозов до конца не выяснены. Не разрешен окончательно вопрос об автономности различных видов пузырчатки (пемфигуса). Не уточнены дифференциально-диагностические критерии различных форм пемфигоида, их взаимосвязь и отношение к герпетиформному дерматиту. Кроме того, чисто внешнее сходство клинических проявлений различных дерматозов с вульгарной пузырчаткой и обнаружение у этих больных симптома перифокальной субэпидермальной отслойки вместо симптома Никольского часто приводят к ошибочной диагностике и необоснованному назначению гормональных препаратов. На основании обзора литературы и собственных многолетних наблюдений мы попытались уточнить ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ряда пузырьных дерматозов.

Буллезные дерматозы (БД) - это заболевания, основным морфологическим элементом которых является пузырь (bulla). С точки зрения патоморфологии существует две разновидности пузырей - субэпидермальные (рис.1) и интраэпидермальные (рис.2).

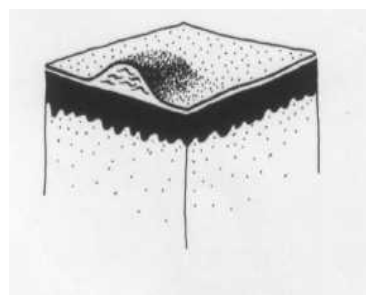
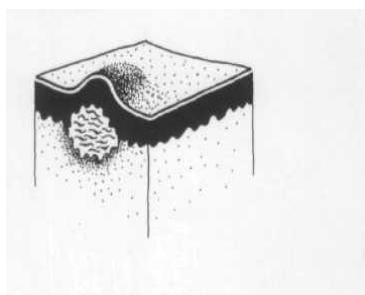


Рис.1. Субэпидермальный пузырь Рис.2. Интраэпидермальный пузырь

КЛАССИФИКАЦИЯ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Единой общепризнанной классификации и номенклатуры буллезных дерматозов до сих пор не существует, что связано как с этиопатогенетической неоднородностью этой группы заболеваний, так и с различным подходом к их систематизации разных дерматологических школ.

В отечественной дерматологии наиболее широко применяется классификация, представленная в руководстве «Клиническая дерматовенерология» под редакцией Ю.К. Скрипкина и Ю.С. Бутова (2009):

1. Истинная (акантолитическая) пузырьчатка:

- обыкновенная;
- вегетирующая;
- листовидная;
- бразильская;
- эритематозная.

2. Доброкачественная хроническая семейная пузырьчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

3. Пемфигοид (неакантолитическая пузырьчатка):

- буллезный пемфигοид;
- рубцующийся пемфигοид;
- доброкачественная неакантолитическая пузырьчатка только полости рта (Пашкова-Шеклакова).

4. Герпетиформные дерматозы:

- герпетиформный дерматоз Дюринга;
- герпес беременных.

Из современных зарубежных классификаций представляет интерес классификация буллезных дерматозов, предложенная М. Мэшфордом и соавт., которая основывается на эпидемиологических данных:

1. Частые БД - импетиго, реакции на укусы насекомых, контактный дерматит, ожоги, помфоликс (дисгидротическая экзема);

2. Нечастые БД - буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит, буллезная многоформная эритема, поздняя кожная порфирия, буллезная лекарственная сыпь, буллезные высыпания при почечной недостаточности;

3. Редкие БД - буллезный эпидермолиз (врожденный и приобретенный), аутоиммунная пузырчатка, рубцующийся пемфигоид, токсический эпидермальный некролиз, диабетические пузыри.

Предложенная классификация достаточно проста и удобна, она рассчитана на использование в практике «семейного врача», также может использоваться и начинающими дерматологами. Но у нее есть и серьезные недостатки - не учтены этиопатогенетические особенности дерматозов и значительная вариабельность распространенности дерматозов в зависимости от региона и возрастной группы.

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения (МКБ-10) буллезные заболевания классифицируются следующим образом:

Буллезные нарушения (L10-L14)

Исключено:

- доброкачественный (хронический) семейный пемфигус [болезнь Хейли-Хейли] (Q82.8)
- синдром стафилококкового поражения кожи в виде ожогоподобных пузырей (L00)
- токсический эпидермальный некролиз [синдром Лайелла] (L51.2)

L10 Пузырчатка [пемфигус]

Исключено: пузырчатка новорожденного (L00)

L10.0 Пузырчатка обыкновенная

L10.1 Пузырчатка вегетирующая

L10.2 Пузырчатка листовидная

L10.3 Пузырчатка бразильская

L10.4 Пузырчатка эритематозная (синдром Сенира-Ашера)

L10.5 Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами

При необходимости идентифицировать лекарственное средство
используют дополнительный код внешних причин (класс XX)

L10.8 Другие виды пузырчатки

L10.9 Пузырчатка неуточненная

L11 Другие акантолитические нарушения

L11.0 Приобретенный кератоз фолликулярный

Исключено: кератоз фолликулярный (врожденный) [Дарье-Уай-
та] (Q82.8)

L11.1 Преходящий акантолитический дерматоз [Гровера]

L11.8 Другие уточненные акантолитические изменения

L11.9 Акантолитические изменения неуточненные

L12 ПемфигOID

Исключено:

- герпес беременных (O26.4)
- герпетиформное импетиго (L40.1)

L12.0 Буллезный пемфигOID

L12.1 Рубцующий пемфигOID

Доброкачественный пемфигOID слизистых оболочек [Левера]

L12.2 Хроническая буллезная болезнь у детей

Юношеский герпетиформный дерматит

L12.3 Приобретенный буллезный эпидермолиз

Исключено: буллезный эпидермолиз (врожденный) (Q81.-)

- L12.8 Другой пемфигиод
- L12.9 Пемфигиод неуточненный
- L13 Другие буллезные изменения
 - L13.0 Дерматит герпетиформный
 - Болезнь Дюринга
 - L13.1 Субкорнеальный пустулезный дерматит
 - Болезнь Снеддона-Уилкинсона
 - L13.8 Другие уточненные буллезные изменения
 - L13.9 Буллезные изменения неуточненные
- L14* Буллезные нарушения кожи при болезнях, классифицированных в других рубриках

ИСТИННАЯ АКАНТОЛИТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА

Истинная акантолитическая пузырьчатка (ИАП), или *пемфигус* (код по МКБ-10: L10) представляет собой один из наиболее тяжелых диагнозов в дерматологии. Термин «пемфигус» (от греческого «*pemphix*» - пузырь) появился еще при Гиппократе, и на протяжении столетий так называли большую часть заболеваний из группы пузырных (буллезных) дерматозов. Лишь в 1953 г. W.F. Lever впервые отделил собственно пузырьчатку от других пузырных дерматозов по гистопатологическим особенностям, клиническим проявлениям и течению заболевания. Тогда же, в 50-х годах, в связи с созданием и внедрением в терапевтическую практику глюкокортикоидов, появилась реальная возможность лечения больных ИАП. Все предлагавшиеся ранее средства были малоэффективными и, в лучшем случае, позволяли несколько отсрочить летальный исход. В связи с использованием глюкокортикоидов летальность при пузырьчатке снизилась со 100% до 10-20%, а часть больных, получающих поддерживающие дозы гормональной терапии, долгие годы сохраняют трудоспособность.

Несколько лет спустя, в 60-х годах XX столетия, после обнаружения E. Buntner, R. Jordan в сыворотке крови больных циркулирующих аутоантител, была сформулирована аутоиммунная концепция патогенеза пузырьчатки. Современное определение базируется именно на аутоиммунной природе заболевания и звучит так: пузырьчатка - это группа буллезных дерматозов, при которых патогенетическая роль принадлежит циркулирующим антителам, направленным против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода и других органов). В настоящее время идентифицированы антигены при различных клинических формах пузырьчатки, и локализованы гены, их кодирующие; доказана возможность пассивного переноса заболевания; созданы экспериментальные модели на животных. Сейчас пузырьчатка рассматривается как классическое аутоиммунное заболевание, наряду с такими, как, например, системная красная

волчанка, ревматоидный артрит или аутоиммунный тиреоидит Хашимото, а глюкокортикоидная (иммуносупрессивная) терапия – как патогенетическое лечение. И все-таки, несмотря на то, что в последние десятилетия сделаны очень важные шаги к пониманию сущности этого заболевания, выделены клинические формы и стадии течения пузырчатки, разработаны эффективные схемы лечения, тем не менее, причинные факторы и многие звенья патогенеза этого дерматоза остаются неизвестными, а летальность, сейчас зачастую связанная с побочными эффектами гормональной терапии – сравнительно высокой. Об этом тяжелом заболевании должны хорошо знать не только дерматологи, но и врачи других специальностей (стоматологи, терапевты, педиатры и т.д.), поскольку своевременно поставленный диагноз и как можно раньше начатое лечение в прямом смысле слова продлевают жизнь больному.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Этиология этого заболевания остается невыясненной. В литературе имеется множество теорий: неврогенная, эндокринная, метаболическая, вирусная, бактериальная, энзимная, теория генетического дефекта и т.д. Приведем, в качестве примера, некоторые из них.

Энзимная теория - результат работ, которые показали, что при образовании пузырей всех типов присутствует энзимный компонент (протеолитический - протеиназа и гликолитический - гексокиназа) в качестве участника патологической реакции.

Теория бактериального происхождения основывалась на том, что в течение многих лет из крови больных пузырчаткой выделялись все новые возбудители: бактерии, микоплазмы, актиномицеты. Источником инфекции многие считали полость рта, подтверждая это частым началом болезни со слизистой ротовой полости.

Одной из вероятных гипотез развития пузырьчатки является вирусная, основывающаяся на том, что акантолитические клетки, характерные для пузырьчатки, напоминают баллонные клетки, обнаруживающиеся при герпетических инфекциях.

Грандо С.А. с соавт. была предложена интересная гипотеза об атавистической природе вульгарной пузырьчатки: при «раскрепощении» запретного для человека и высших позвоночных гена линьки в организме появляется гуморальный фактор, вызывающий экспрессию на клетках многослойного плоского эпителия рецептора (т.н. антигена пузырьчатки), запускающего аутоиммунный ответ. Экспрессия этого антигена на кератиноцитах змеи знаменует начало физиологической смены кожного покрова, а на эпителиоцитах человека и млекопитающих, которые также болеют различными формами пемфигуса, приводит к возникновению пузырьчатки.

Сравнительно недавно академиком Грандо С.А. с соавт. была выдвинута еще одна этиологическая теория, согласно которой акантолизу при пузырьчатке предшествует апоптоз. Присоединение аутоантител к десмоглеинам на клеточной мембране активирует апоптотические ферменты, которые вызывают изменение цитоскелета кератиноцита и уменьшение размеров клетки. Это, в свою очередь, ведет к разрушению десмосомальных контактов и формированию межклеточных щелей.

Тем не менее, ни одна из этих теорий не нашла достоверного клинического и научного подтверждения. Существует также мнение, что причиной акантолиза при пузырьчатке служит нарушение синтеза белка клетками эпидермиса, возникающее вследствие подавления ДНК-зависимого синтеза РНК – т.н. синдром регенераторно-пластической дисфункции. Дефицит пластического материала в эпидермоцитах и, как следствие, нарушение процессов физиологической репарации и регенерации у больных пузырьчаткой достоверно показаны рядом работ, выполненных сотрудниками кафедры дерматовенерологии НГМУ. Представляется вероятным возникновение этого синдрома в связи с воздействием на

генетический аппарат клетки повреждающих агентов химического (ксенобиотики), физического (инсоляция) или биологического (вирусы, бактерии) характера, что не противоречит многим из вышеперечисленных этиологических теорий. Наличие повреждений в генетическом аппарате эпидермоцитов подтверждается накоплением ядерной ДНК в акантолитических клетках, а нарушение репарации и регенерации влечет за собой изменение антигенной структуры клетки, что хорошо объясняет появление в сыворотке крови и межклеточном пространстве эпидермиса аутоантител. В любом случае, в настоящее время вопрос о причинных факторах развития заболевания остается открытым.

Сущность *патогенеза* ИАП, и в этом мнения современных авторов сходятся, сводится к аутоиммунному конфликту. Впервые доказательства аутоиммунной природы заболевания были получены в 60-х годах, когда с помощью непрямой иммунофлюоресценции было показано присутствие циркулирующих аутоантител в сыворотке крови больных, а также - с помощью метода прямой иммунофлюоресценции (что является более надежным диагностическим тестом) - наличие аутоантител, относящихся к иммуноглобулинам класса G, в связанном виде по всей толщине эпидермиса (выявляются в 100% случаев). В последующем был опубликован ряд работ, указывающих на соответствие титра циркулирующих антител тяжести заболевания. Позднее было установлено, что антитела направлены против поверхностных структур клеток эпидермиса. В настоящее время с помощью иммунохимического анализа выяснено, что антигеном при вульгарной и вегетирующей формах ИАП является десмоглеин 3 (DSG 3) – трансмембранный гликопротеин десмосом, относящийся к суперсемейству адгезионных молекул кадгеринов. Так как DSG 3 впервые был открыт при изучении пузырчатки, ему было дано и другое название - pemphigus vulgaris antigen (PVA). Антигеном при листовидной и эритематозной (себорейной) пузырчатке является десмоглеин 1 (DSG 1). Как DSG 1, так и DSG 3 локализуются в десмосомах, что подтверждают данные электронной микроскопии. Все известные

десмоглеины кодируются генами, расположенными на 18-й хромосоме (как у человека, так и у животных).

Связывание аутоантител с мембранами клеток эпидермиса в области десмосомальных контактов, по мнению некоторых авторов, стимулирует систему плазминоген – плазмин, запускающую акантолиз. Другие считают, что пемфигусные антитела могут фиксировать комплемент, что ведет к повреждению клеточной мембраны (хотя существует и противоположное мнение – что система комплемента не вовлекается в патологический процесс при пузырьчатке). Третьи же полагают, что антитела реагируют с поверхностью кератиноцитов и индуцируют синтез и выделение протеаз, вызывающих нарушение адгезии клеток эпидермиса и образование пузырей.

Как бы то ни было, способность аутоантител вызывать акантолиз позднее была доказана прямыми экспериментами как в органной культуре кожи, так и при пассивном переносе аутоантител неонатальным мышам. Кроме того, в последние годы было установлено, что адсорбция сывороток больных вульгарной и листовидной пузырьчаткой на чистом рекомбинантном антигене приводит к отмене способности сывороток вызывать акантолиз. Тем не менее, окончательно механизм акантолиза пока не выяснен. Например, обнаружено, что десмосомы вокруг зоны акантолиза долго остаются интактными, в то время как межклеточное цементирующее вещество уже в значительной степени растворено. Это говорит о том, что при формировании пузыря в первую очередь происходит не разрыв десмосом, а растворение цемента. Выяснение всех звеньев патогенеза процесса акантолиза при пузырьчатке – задача будущих исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Пузырчатка относится к числу довольно редких дерматозов: заболеваемость в России по современным данным составляет 1,0-2,0 случая на 100

000 взрослого населения в год, распространенность 4,0-5,0 случаев на 100 000 взрослого населения в год, удельный вес пемфигуса среди всех дерматозов не превышает 1%. Однако в последнее время большинством авторов отмечается увеличение числа больных, что отчасти объясняется повышением качества диагностики, но, с другой стороны, объективно связано с ростом заболеваемости этим дерматозом. Ранее считалось общепризнанным, что мужчины и женщины заболевают пузырчаткой в равной степени, но в последние годы отмечается явное преобладание среди вновь заболевших женщин (в 1,5-2 раза). Возраст больных истинной акантолитической пузырчаткой колеблется в широких пределах. Описаны случаи пемфигуса у детей и даже новорожденных; однако чаще всего заболевают люди в возрасте 40 - 60 лет. Современной особенностью, на которую указывают многие авторы, является «омоложение» пузырчатки, т.е. увеличение среди заболевших людей в возрасте 25-30 лет.

Имеется целый ряд провоцирующих факторов, которые могут играть триггерную роль в развитии заболевания. В литературе часто встречаются данные об акантолизе, вызванном некоторыми лекарственными препаратами. Чаще всего упоминаются D-пеницилламин и каптоприл, а также фепразон (производное пиразолона) и цефтриаксон (цефалоспорин). Имеются сведения о влиянии радиотерапии и антиэпилептических средств. Нами тоже отмечались случаи развития заболевания после приема пациентами лекарственных препаратов, например, пенициллина. Следует, однако, отличать т.н. лекарственно-индуцированную пузырчатку – заболевание преходящее, быстро разрешающееся после отмены медикаментозной терапии и представляющее, по своей сути, токсикодермию, от идиопатического пемфигуса, начало которого может быть спровоцировано лекарственными средствами.

Общеизвестным триггерным фактором пузырчатки является воздействие ультрафиолетового излучения. Так, у наблюдавшихся нами больных прослеживалась отчетливая сезонность возникновения рецидивов - в 77,2% случаев обострения приходились на конец весны и лето (т. е. месяцы повышенной инсоля-

ции). Еще одним провоцирующим моментом, на который часто указывали больные, было участие в сельскохозяйственных работах, связанных с использованием пестицидов и различных химических удобрений. Вообще, за последние годы существенно увеличилось количество больных из сельской местности, причем у этого контингента возникновение заболевания и рецидивы практически всегда приходится на летний период.

Отмечено влияние возрастного фактора на тяжесть процесса. У лиц старше 60 лет наблюдались редкие обострения - от 1 раза в год до 1 раза в 10 лет, поддерживающая дозировка составляла 2,5-7,5 мг преднизолона в сутки, высыпания обычно имели ограниченный характер, в случае же развития распространенного процесса требовалось более длительное время для достижения ремиссии. У пациентов 30-50 лет заболевание протекало противоположно - наблюдались частые, до 2-3 раз в год обострения, требовалась более высокая поддерживающая дозировка - 15-25 мг преднизолона в сутки, обострения характеризовались быстрым развитием, высыпания имели распространенный характер, но время, необходимое для регресса патологического кожного процесса, было меньшим.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И СТАДИИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Для клинического течения пузырчатки характерна цикличность: адекватная терапия заболевания вызывает ремиссию, которая при воздействии провоцирующих факторов, снижении или отмене поддерживающей дозы гормонов вновь трансформируется в активный процесс (рецидив).

В последние годы предложено выделение 4-х стадий течения пузырчатки:

1) *начальная стадия*, которая характеризуется впервые возникшим поражением кожи (с вовлечением в патологический процесс 1-2 анатомических областей) и/или слизистых оболочек, положительным краевым симптомом Ни-

кольского (изредка бывает положительным также 2-ой вариант симптома Никольского, т.е. он обнаруживается на внешне неизменной коже вблизи очага поражения), удовлетворительным общим состоянием пациентов. При некоторых благоприятно протекающих формах (например, при эритематозной пузырьчатке) возможна спонтанная ремиссия, однако чаще всего патологический процесс неуклонно прогрессирует. Продолжительность начальной стадии - от нескольких месяцев до года (в среднем 4-6 месяцев, хотя при некоторых доброкачественных формах – до нескольких лет);

2) *стадия генерализации* - высыпания носят распространенный характер с вовлечением в процесс слизистых оболочек и обширных участков кожных покровов (3 и более анатомических областей), симптом Никольского положителен на участках внешне неизменной кожи как вблизи, так и далеко от очага поражения (2-ой и 3-ий вариант симптома). Ухудшается самочувствие больных, отмечается подъем температуры, появляются отеки, присоединяется вторичная инфекция, нарастает кахексия (усугубляющаяся тем, что при поражении слизистых оболочек ротовой полости больные не могут жевать и глотать твердую пищу), и при отсутствии кортикостероидной терапии процесс заканчивается летально. В настоящее время в стадии генерализации заболевание обычно диагностируется, и гормональная терапия индуцирует развитие следующей стадии;

3) *стадия ремиссии*, которая характеризуется отсутствием клинических признаков заболевания на кожных покровах и слизистых оболочках, за исключением гиперпигментированных пятен в местах локализации бывших высыпаний. В этой стадии пациенты, как правило, получают поддерживающую дозу глюкокортикоидов;

4) *стадия рецидива*. Пациенты в этой стадии имеют различный по распространенности процесс на слизистых оболочках и коже. Рецидив развивается, как уже упоминалось, на фоне поддерживающей дозы кортикостероидов, иногда в связи с ее снижением или самовольной отменой.

Следует отметить, что многие авторы признают справедливым выделение только двух первых стадий заболевания, считая стадии ремиссии и рецидива искусственными, поскольку самопроизвольная эпителизация при пузырчатке отсутствует, и развиваются эти стадии только под влиянием активной гормональной терапии.

Большинство отечественных дерматологов выделяют четыре основных формы ИАП: *обыкновенную (вульгарную), вегетирующую, листовидную и эритематозную (себорейную)*. В 1975 г. S. Jablonska с соавт. выделена еще одна - *герпетиформная пузырчатка*. Некоторые авторы выделяют также *бразильскую пузырчатку* (эндемичная форма). Также многие зарубежные авторы включают в группу истинной пузырчатки *лекарственно-индуцированный пемфигус* (развивается чаще всего при назначении D-пенициллина и каптоприла), *паранеопластический пемфигус* и *IgA-зависимую пузырчатку*. Kitajima Y. (2003) предлагает следующую классификацию пузырчатки (табл.1).

Таблица 1

Классификация пузырчатки (Kitajima Y., 2003)

Клиническая классификация	Специфический антиген	Гистологическая характеристика
Вульгарная пузырчатка		
Преимущественное поражение слизистых	Дсг3	Супрабазальный пузырь
Поражение кожи и слизистых	Дсг3, Дсг1	Супрабазально-гранулярный пузырь
Вегетирующая пузырчатка	Дсг3	Супрабазальный пузырь, акантоз, нейтрофильная/эозинофильная инфильтрация
Листовидная пузырчатка	Дсг1	Дефект на уровне гранулярного слоя
Бразильская эндемичская пузырчатка (fogo selvagem)	Дсг1	Дефект на уровне гранулярного слоя

Герпетиформная пузырьчатка	Дсг1, Дсг3	Эозинофильный спонгиоз
Паранеопластическая пузырьчатка	Дсг3, плектин, ВРАG1, десмоплакин 1,2, энвоплакин, периплакин, 170 кД пептид	Некроз кератиноцитов
IgA пузырьчатка (опосредованная IgA, а не IgG антителами)	Десмоколлин1	Суброговые пустулы и пузырь
Нейтрофильный IgA дерматоз		Нейтрофильный спонгиоз

Рассмотрим клинические особенности каждой из основных форм.

Вульгарная пузырьчатка (pemphigus vulgaris) (код по МКБ-10: L10.0), поражающая, в основном, людей в возрасте 40-60 лет, встречается чаще остальных форм (в 75 - 85 % случаев). Отмечающийся в последние годы рост заболеваемости большинством авторов связывается именно с этой разновидностью пемфигуса. Клинически эта форма характеризуется образованием пузырей, сначала единичных, дряблых или напряженных, появляющихся обычно на визуально неизменной коже или слизистых (рис.3). В последние годы у некоторых больных пузыри появляются на отечном эритематозном фоне. Так как пузыри образуются внутриэпидермально, они легко вскрываются, оставляя после себя эрозии, по периферии которых имеются обрывки эпидермиса, представлявшего покрывку пузыря. Содержимое пузырей, серозное или серозно-геморрагическое, быстро сохнет в корки, однако эпителизации под корками не происходит. Наоборот, по мере генерализации патологического процесса может наблюдаться периферический рост этих очагов, а также появление большого количества свежих пузырей. Симптом Никольского, в начальной стадии положительный только вблизи очага поражения, в стадии генерализации становится положительным во всех трех вариантах. От больных исходит характерный запах прелых или гниющих яблок. Наиболее часто при вульгарной пузырьчатке поражаются слизистые оболочки, грудь, пупочная область, складки и

волосистая часть головы. Поражение слизистых оболочек может протекать изолированно и предшествует поражению кожи у большинства больных. У части больных кожа и слизистые поражаются одновременно, и только у некоторых слизистые остаются интактными как в начальной стадии, так и в период генерализации патологического процесса. При локализации высыпаний в полости рта пузыри удается наблюдать редко, так как покрывка их очень тонкая, что связано с анатомическими особенностями эпителия, выстилающего слизистую ротовой полости (многослойный плоский неороговевающий эпителий), и пузыри быстро вскрываются, обнажая ярко-красные эрозивные поверхности. Остатки покрывки могут прикрывать эрозии, создавая впечатление сероватого налета, который легко снимается шпателем. Излюбленной локализацией высыпаний является слизистая оболочка щек, боковая поверхность языка, подъязычная область, десны, небо. В процессе генерализации эрозии могут сливаться, занимая, в особо тяжелых случаях, почти всю слизистую ротовой полости.



Рис.3. Вульгарная пузырчатка

резко болезненны, развивается гиперсаливация, трещины в углах рта, затрудняется процесс пережевывания и глотания пищи.

В связи с этим стоматологи должны хорошо знать клинику пузырчатки, поскольку диагностика заболевания на начальном этапе позволяет предотвратить генерализацию процесса и индуцировать длительную ремиссию с помо-

Следует особо отметить, что в начальной стадии заболевания пациенты зачастую обращаются за стоматологической помощью. Если высыпания на кожных покровах субъективно больных, как правило, не беспокоят (иногда отмечается зуд, и лишь изредка умеренная болезненность, а также предъявляются жалобы на «присыхание» одежды), то эрозии на слизистых оболочках

щью невысоких доз глюкокортикоидов. В настоящее же время, по данным большинства авторов, в начальной стадии пузырчатка диагностируется лишь у 10-20% больных.

Вегетирующую пузырчатку (pemphigus vegetans) (код по МКБ-10: L10.1), которая встречается гораздо реже вульгарной (приблизительно в 3-6% случаев), как самостоятельную форму выделяют только отечественные дерматологи. За рубежом авторы рассматривают вегетирующую пузырчатку как разновидность вульгарной, подтверждая это общностью антигенов (в обоих случаях - DSG 3, или PVA) и гистопатологических проявлений (супрабазальная локализация пузырей).

Высыпания в начальной стадии вегетирующей пузырчатки аналогичны таковым при вульгарной. Зачастую патологический кожный процесс в течение нескольких месяцев и даже лет протекает как вульгарный пемфигус, а затем трансформируется в вегетирующую форму. Высыпания появляются в области крупных складок и в местах перехода слизистых в кожу (вокруг естественных отверстий), значительного распространения патологического процесса обычно не наблюдается, скорее его можно считать ограниченным. Вначале доминируют вялые пузыри, но затем на месте вскрывшихся пузырей, на эрозированных участках, образуются сочные, сначала мелкие, а затем увеличивающиеся в размерах, гипертрофические веррукозные грануляции (рис.4) со зловонным отделяемым, по периферии которых в некоторых случаях образуются пустулезные элементы. Постепенно развиваются проявления гиперкератоза, образуются папилломатозные разрастания, экссудат на поверхности вегетаций может ссыхаться в плотные корки. Симптом Никольского у большинства больных вегетирующей пузырчаткой положительный только в 1-ом и 2-ом вариантах, акантолитические клетки обнаруживаются как в пузырях, так и на поверхности папилломатозных разрастаний.



Рис.4. Вегетирующая пузырчатка

Так протекает *классическая форма вегетирующей пузырчатки (тип Neumann)*. Но еще в конце XIX столетия была описана т.н. *доброкачественная форма вегетирующего пемфигуса (тип Hallopeau)*. Первичным элементом при вегетирующей пузырчатке Аллопо являются пустулы, сливающиеся между собой в инфильтрированные бляшки, на которых быстро разрастаются вегетации, и появляется зловонный экссудат. На слизистой оболочке ротовой полости могут иметься эрозии с вегетациями, хотя при этой форме слизистые поражаются реже, как правило, высыпания склонны локализоваться на интертригинозных участках кожного покрова. Вегетирующая пузырчатка Аллопо, в отличие от вегетирующей пузырчатки Неймана, имеет более благоприятное течение и характеризуется длительными, иногда спонтанными ремиссиями.

До настоящего времени не существует единого мнения о том, считать ли вегетирующую пузырчатку Аллопо и вегетирующую пиодермию различными заболеваниями. Однако, поскольку вегетирующая пиодермия протекает гораздо более доброкачественно и обычно в течение нескольких месяцев излечивается с помощью антибиотиков, не сопровождается высыпаниями на слизистой оболочке полости рта, акантолитическими изменениями в эпидермисе, реакция прямой иммунофлюоресценции не выявляет отложений IgG в межклеточном пространстве эпидермиса, а глюкокортикоидная терапия может только ухуд-

шить течение заболевания, то большинство авторов считают их отдельными нозологическими единицами. Большое клиническое сходство создает серьезные трудности в дифференциальной диагностике, которая должна проводится специалистами и с привлечением всех доступных лабораторных методик.

Листовидная пузырчатка (pemphigus foliaceus) (L10.2) встречается реже остальных форм (приблизительно в 2-4% случаев). Пузыри образуются в верхних слоях эпидермиса (субкорнеально), в начальной стадии локализуются обычно на коже лица, шеи и туловища, легко вскрываются и образуют обширные поверхностные эрозии, которые обильно мокнут, а затем покрываются слоистыми корками. Патологический кожный процесс при листовидной пузырчатке носит, как правило, распространенный характер, с вовлечением больших участков кожного покрова. Характерным клиническим признаком этой формы пемфигуса является повторное образование пузырей под корками на месте бывших эрозий. Симптом Никольского зачастую положительный во всех трех вариантах, т.е. на участках кожного покрова не только в непосредственной близости, но и вдали от очагов поражения; в мазках-отпечатках обнаруживаются акантолитические клетки. Слизистые при этой форме пемфигуса не поражаются.

Эндемичной формой листовидной пузырчатки является *бразильская пузырчатка (pemphigus brasiliens, или fogo selvagem) (код по МКБ-10: L10.3)*. Эта форма гистологически и иммунопатологически неотличима от листовидной, основной ее особенностью является эндемичный характер распространения в сельских районах стран Южной Америки, наиболее часто - Бразилии, Колумбии, Тунисе, Боливии и Аргентине. Эндемичность наводит на мысль о наличии возбудителя, однако до настоящего времени не выявлено никакого этиологического агента (хотя в некоторых источниках встречаются сообщения о провоцирующей роли в развитии заболевания укуса черной мухи, т.е. о трансмиссив-

ном пути возникновения заболевания). Дополнительным подтверждением концепции вирусной этиологии является то, что больные с бразильской листовидной пузырчаткой имеют заметно повышенный уровень тимозина N - полипептида, который обычно обнаруживают у больных с вирусными инфекциями, тогда как у больных другими вариантами пемфигуса уровень этого пептида в норме. Наиболее часто эта форма встречается у детей, подростков и юношей, хотя могут заболевать люди любого возраста. Иногда заболевание носит семейный характер, а антитела обнаруживаются не только в сыворотке крови больных, но и у здоровых членов семьи. Имеется два варианта течения бразильской пузырчатки: острое, иногда молниеносное развитие, сопровождающееся лихорадкой и обычно заканчивающееся летально, и хроническое течение, при котором может происходить спонтанное выздоровление через несколько месяцев. В ряде случаев, наряду с кожными проявлениями, имеют место анкилоз крупных суставов, атрофия скелетных мышц, дисфункция эндокринных желез, что наводит на мысль о системном характере поражения. Высыпаний на слизистых оболочках, как и при листовидной пузырчатке, не наблюдается. Симптом Никольского на высоте развития заболевания положительный вблизи очагов поражения (в 1-ом и 2-ом вариантах), в содержимом пузырей обнаруживаются акантолитические клетки, при гистологическом исследовании – симптомы акантолиза.

Эритематозный, или себорейный, пемфигус (pemphigus erythematodes) (код по МКБ-10: L10.4) или *синдром Сенир-Ашера* встречается чаще, чем вегетирующая или листовидная пузырчатка. Его удельный вес среди других форм составляет около 10-15%. Многие зарубежные авторы рассматривают себорейный пемфигус не как самостоятельную клиническую форму, а как сочетание листовидной пузырчатки (эти формы имеют общий антиген – DSG 1, и общие гистопатологические характеристики – субкорнеальное расположение пузыря) с дискоидной красной волчанкой (их объединяет аутоиммунная природа, лока-

лизация высыпаний на лице и волосистой части головы, наличие фолликулярного гиперкератоза, провоцирующая роль ультрафиолетовых лучей в развитии заболевания и т.п.).

Высыпания в начальной стадии обычно локализуются по типу бабочки на коже носа и щек, на волосистой части головы, а в дальнейшем очаги поражения распространяются на кожу туловища (межлопаточная область и область груди-



ны). В целом патологический кожный процесс носит ограниченный характер и приурочен к себорейным участкам кожного покрова. Высыпания характеризуются эритематозными, шелушащимися очагами с четкими границами. Пузыри, образующиеся на этих участках, очень поверхностные, дряблые, быстро вскрываются, а экссудат ссыхается в рыхлые желтоватые или

Рис.5. Себорейная пузырьчатка неватые чешуеки (рис.5). Насильственное отделение чешуйки болезненно (симптом Бенъе-Мещерского), а на ее внутренней поверхности можно наблюдать "шипик" (симптом "дамского каблука", свидетельствующий о наличии фолликулярного гиперкератоза). Симптом Никольского обычно положительный только в очагах поражения. Слизистые поражаются реже, чем при вульгарной пузырьчатке (приблизительно у одной трети больных). По разрешении очагов на волосистой части головы может развиваться алоpecia и поверхностная атрофия (рис.6).



Рис.6. Себорейная пузырьчатка, поражение волосистой части головы

Самой редкой и наиболее трудной для диагностики формой является *герпетиформный пемфигус*, страдают которым обычно люди старше 60 лет. Для него характерны жалобы на интенсивные жжение и зуд. Высыпания в основном локализуются на коже туловища и конечностей, представлены эритемой и герпетиформно (сгруппировано) расположенными пузырьками, пузырями и корками. В настоящее время общепринято относить процесс с клиникой герпетиформного дерматита Дюринга и иммунофлюоресцентными и гистопатологическими данными, говорящими за вульгарный или листовидный пемфигус, к герпетиформной пузырьчатке.

Следует также упомянуть, что в последнее время многими зарубежными авторами выделяется т.н. *паранеопластический пемфигус*, развивающийся всегда в связи с опухолевым процессом, злокачественным или доброкачественным. Для него характерны полиморфные, в том числе и буллезные, высыпания на коже и слизистых и длительно существующие, без склонности к эпителиза-

ции эрозивные и язвенные дефекты. Такой кожный процесс зачастую отвечает на терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, однако обычно, особенно при сочетании со злокачественным новообразованием, довольно быстро наступает летальный исход. При проведении радикального лечения (например, удаление доброкачественной опухоли) процесс может полностью разрешиться и не рецидивировать. Мы тоже наблюдали таких больных и считаем, что в данном случае патологический кожный процесс носит симптоматический характер и не может быть отнесен к идиопатическому пемфигусу.

Лекарственно-индуцированная пузырчатка (drug induced pemphigus) (код по МКБ-10: L10.5) чаще всего развивается после приема медикаментов, содержащих сульфгидрильные радикалы (Д-пеницилламин, каптоприл, пиритол), или антибиотиков группы β -лактамов (пенициллин, ампициллин, цефалоспорины). При данной форме заболевания клинические проявления обусловлены не аутоиммунными, а биохимическими или аллергическими реакциями, и обычно разрешаются после отмены препарата. Как уже упоминалось, по своей сути эта форма пузырчатки представляет собой лекарственную токсикодермию. Однако прием упомянутых лекарственных препаратов может сыграть и роль триггерного фактора, послужив пусковым механизмом в развитии аутоиммунных процессов, приводящих к истинной акантолитической пузырчатке. В этом случае заболевание рецидивирует даже после отмены лекарства-триггера.

IgA-зависимая пузырчатка характеризуется везикуло-пустулезными высыпаниями, нейтрофильной инфильтрацией, акантолизом и наличием как фиксированных, так и циркулирующих IgA-аутоантител к антигенам межклеточной цементирующей субстанции эпидермиса. Клиника представлена вялыми везикулами и пустулами, располагающимися как на гиперемизированной, так и на видимо здоровой коже. Пустулы имеют тенденцию к слиянию с формированием очагов в виде колец с корками в центре. Высыпания чаще всего локализуются в

области подмышечных впадин, на коже мошонки, туловища, верхних и нижних конечностей, реже - на волосистой части головы и слизистых оболочках. Часто больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд. Как правило, IgA-зависимая пузырчатка протекает более доброкачественно по сравнению с IgG-зависимой формой.

В заключение этого раздела необходимо отметить, что в последние годы появилось много сообщений о взаимном переходе различных клинических форм пузырчатки, о трансформации одних форм в другие, что неоднократно наблюдали и сами авторы.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Традиционная диагностика ИАП основывается на клинических, цитологических и гистологических данных, кроме того, используются результаты иммунологического исследования и в ряде случаев электронная микроскопия.

Для *клинической картины* пузырчатки характерно внезапное появление на коже и слизистых оболочках однокамерных пузырей с тонкой покрывкой и прозрачным содержимым. Пузыри располагаются, как правило, на неизменной коже (иногда на отечном, эритематозном основании), быстро вскрываются с образованием эрозий, не склонных к самопроизвольной эпителизации. Считается также, что пузырчатке присущ специфический «*запах прелых яблок*».

Характерен положительный *симптом Никольского*, описанный им в 1896 году. Его можно наблюдать в трех вариантах:

- 1) при потягивании за покрывку пузыря или ее обрывки происходит отслойка верхних слоев эпидермиса по краю визуально неизменной кожи на расстояние 2-4 мм - т.н. краевой симптом Никольского;

- 2) при потирании неизменной кожи между пузырями или эрозиями (или вблизи них) происходит отслойка («сдвигание») верхних слоев эпидермиса;
- 3) при потирании совершенно здоровых на вид участков кожи вдали от очага поражения также обнаруживается травмируемость эпидермиса.

В начальной стадии процесса симптом Никольского может быть положителен только в первом варианте, в стадии генерализации – обычно во всех трех. Необходимо заметить, что отрицательный симптом Никольского не исключает диагноза пузырчатки.

Также наблюдается положительный *симптом Асбо-Ганзена*. Надавливание на пузырь предметным стеклом (диаскопия) вызывает увеличение пузыря по периферии. «*Симптом груши*», описанный в 1961 г. Н.Д. Шеклаковым, подразумевает отвисание крупных пузырей под действием силы тяжести, в результате чего они приобретают грушевидную форму (рис.7).



Рис.7. Пузыри и эрозии при вульгарной пузырчатке

Методом диагностики, направленным на обнаружение акантолитических клеток, является *цитологическое исследование мазков-отпечатков*, взятых с поверхности свежих эрозий (на практике лаборант обычно вскрывает небольшой пузырь), или *метод Тцанка*. Мазки-отпечатки можно получить с помощью кусочков стерилизованной резинки. Препараты окрашивают по методу Романовского - Гимза. Акантолитические клетки при пузырчатке могут быть очень крупными, или более мелкими по размеру, чем клетки шиповатого слоя эпидермиса. В них имеется крупное ядро, окрашивающееся в интенсивный фиолетовый цвет и занимающее почти всю цитоплазму. Цитоплазма резко базофильна. В начальной стадии акантолитические клетки обнаруживаются в небольших количествах, однако по мере генерализации процесса их число увеличивается, наблюдаются их скопления. Акантолитические клетки могут также обнаруживаться и при

других дерматозах: при синдроме Лайелла, доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли, буллезной пиодермии, герпесе.

При *гистологическом исследовании* (рис.8) биоптатов кожи больных пузырчаткой (для которого рекомендуется брать небольшие свежие пузыри) в начальной стадии преобладают явления дистрофии кератиноцитов, отмечается формирование внутриэпидермальных лакун. У большинства пациентов выявляется обширный акантолиз, сопровождающийся появлением акантолитических клеток, общий вид эпидермиса указывает на отчетливую тенденцию к атрофии, отмечается инфильтрация эпидермиса эозинофилами – «эозинофильный спонгиоз». В эпидермоцитах шиповатого слоя видны просветленные или оптически пустые околядерные зоны. Воспалительные явления в дерме выражены незначительно; их интенсивность возрастает соответственно степени деструкции эпидермиса.

Стадия генерализации процесса гистологически характеризуется обнаружением в большинстве образцов кожи обширных зон акантолиза, приуроченных преимущественно к надбазальному слою эпидермиса, а при листовидной и эритематозной пузырчатке локализующихся под зернистым или роговым слоем. На обширной территории возникает разрушение межклеточных контактов, отслойка верхних слоев от базального, а в дальнейшем тотальная отслойка эпидермиса. Базальные клетки, утратив связь друг с другом, остаются прикрепленными к базальной мембране, формируя гистологический «симптом надгробных камней». При вегетирующей пузырчатке отмечается также папилломатоз и внутриэпидермальные эозинофильные абсцессы, а при листовидной и эритематозной – фолликулярный гиперкератоз, паракератоз и дискератоз.

Изменения в дерме заключаются в отеке сосочкового слоя, периваскулярной воспалительной инфильтрации с большим количеством лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов и эозинофилов. В этой стадии значительно чаще обнаруживаются признаки поражения придатков кожи.

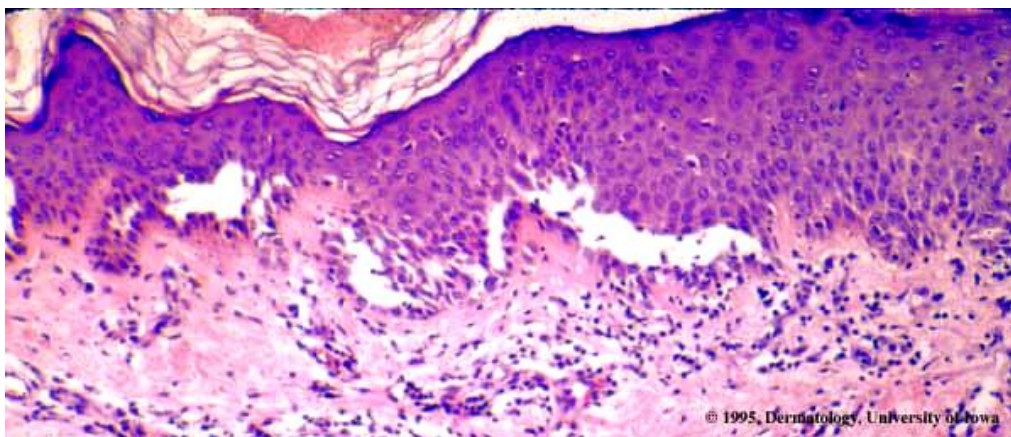


Рис.8. Гистологическая картина при истинной акантолитической пузырчатке

В период ремиссии в образцах кожи преобладают изменения атрофического и дистрофического характера. Эпидермис светооптически сохраняет общий план строения, акантолитический синдром отсутствует. В дерме исчезает отек основного вещества, воспалительно-клеточная реакция либо отсутствует, либо выражена слабо.

Иммунологическое исследование направлено на выявление аутоантител к DSG-1 и DSG-3 в сыворотке крови больного методом непрямой иммунофлюоресценции при обработке люминесцирующей анти-IgG-сывороткой человека, а также на выявление IgG в межклеточных промежутках эпидермиса методом прямой иммунофлюоресценции. Эти методы очень информативны, а достоверность прямой РИФ приближается к 100%.

Таким образом, диагностический комплекс при пузырчатке включает следующие критерии: 1) наличие мономорфных высыпаний на коже и слизистых в виде пузырей и эрозий; 2) прогрессирующее тяжелое течение заболевания; 3) положительный симптом Никольского; 4) выявление акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий; 5) акантолиз с образованием внутриэпидермальных, преимущественно надбазальных пузырей, общая дистрофия и атрофия эпидермиса; 6) наличие фиксированного IgG в меж-

клеточном пространстве эпидермиса и появление аутоантител в сыворотке крови.

Для определения общего состояния здоровья больного, выявления относительных противопоказаний к назначению глюкокортикоидов и сопутствующей терапии необходимо также проведение следующих исследований:

- 1) клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов);
- 2) биохимический анализ крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция);
- 3) клинический анализ мочи (с микроскопией осадка);
- 4) определение плотности костной ткани;
- 5) рентгенография органов грудной клетки;
- 6) ультразвуковое исследование внутренних органов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИАП

При истинной акантолитической пузырьчатке дифференциальная диагностика проводится с герпетиформным дерматитом Дюринга и пемфигоидом Левера (табл.4), хронической доброкачественной семейной пузырьчаткой Гужеро-Хейли-Хейли, рубцующим пемфигоидом, дискоидной красной волчанкой, синдромом Лайелла, многоформной экссудативной эритемой, субкорнеальным пустулезным дерматозом.

При *хронической доброкачественной семейной пузырьчатке Гужеро-Хейли-Хейли* отмечают: семейный характер поражения; доброкачественное течение с обострениями в летнее время года; локализация в области крупных складок кожи (подмышечных, паховых); мацерация кожи с образованием извилистых трещин по типу «мозговых извилин» (патогномоничный симптом); регресс при назначении адекватной наружной терапии.

Для *рубцующего пемфигоида* характерно отсутствие акантолитических клеток, IgG-аутоантител и отрицательный симптом Никольского; субэпидермальное расположение пузырей; развитие в исходе рубцовых изменений.

При *дискоидной красной волчанке* отсутствуют акантолитические клетки; симптом Никольского отрицательный; в исходе формируется атрофия.

Синдром Лайелла отличается от ИАП острым началом, тяжелым общим состоянием; обычно связан с приемом лекарственных препаратов.

При *многоформной экссудативной эритеме* наблюдаются общая симптоматика (недомогание, головная боль, лихорадка), зуд и жжение, полиморфизм высыпаний, патогномоничные элементы в виде «мишеней», самопроизвольный регресс симптоматики через несколько недель от начала заболевания.

Субкорнеальный пустулезный дерматоз (болезнь Снеддона-Уилкинсона) характеризуется развитием крупных поверхностных пустул по типу фликтен на эритематозном основании; склонностью к группировке высыпаний; удовлетворительным общим состоянием пациентов; самопроизвольными ремиссиями.

ЛЕЧЕНИЕ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Как уже упоминалось, до начала «эры» глюкокортикоидной терапии (50-е гг.) лечение пузырчатки было малоэффективным. В конце XIX и первой половине XX века в терапии пемфигуса использовались мышьяк, стрихнин, жир печени трески, спорынья, сульфаниламиды, рентгеновское облучение и т.п. Местное лечение включало оксид цинка, тальк и повязки с карболовой кислотой. Больным с обширными эрозиями назначали продолжительные ванны с теплой водой и слабым раствором перманганата калия, чтобы уменьшить чрезмерные потери жидкости и тепла. Описан случай, когда пациент, наблюдавшийся австрийским дерматологом Морисом Капоши, находился в ванне непрерывно в течение 8 месяцев.

Глюкокортикостероиды (ГКС) открыли новую эпоху в лечении пузырчатки. Впервые их применили Thorn G.W с соавт. (1950), а затем широко внедрили в клиническую практику Lever W.F. и White H.. С внедрением глюкокортикоидов летальность резко снизилась – со 100% до 10-20%. В настоящее время глюкокортикоиды единодушно рассматриваются в качестве базисной терапии пузырчатки, и, несмотря на создание фторсодержащих синтетических, а также пролонгированных кортикостероидных гормонов, препаратом выбора, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, остается преднизолон. В том же случае, когда выбор делается в пользу другого глюкокортикостероидного препарата, доза пересчитывается в соответствии с т.н. «преднизолоновым эквивалентом» (табл.2)

Таблица 2

*Дозы пероральных глюкокортикостероидов,
соответствующие 5 мг преднизолона («преднизолоновый эквивалент»)*

Классификация ГКС	Препарат	Эквивалентная доза
Природные (эндогенные) ГКС	Кортизон	25
	Гидрокортизон	20
Синтетические нефторсодержащие ГКС	Преднизолон	5
	Преднизон	5
	Метилпреднизолон	4
Синтетические фторсодержащие ГКС	Дексаметазон	0,75
	Триамцинолон	4
	Бетаметазон	0,6

Общепризнанно, что как можно более ранняя гормональная терапия (на начальной стадии заболевания) дает наилучшие результаты и позволяет предотвратить генерализацию процесса, в то время как распространенный процесс обычно более резистентен и требует назначения высоких доз гормональных препаратов.

В первые десятилетия использования гормональной терапии начальные ударные дозы были сравнительно невелики (40-80 мг преднизолона в сутки) и оказывали хороший терапевтический эффект. Однако в последующем большинство авторов были вынуждены констатировать нарастающую резистентность клинических проявлений пузырчатки, что привело к необходимости существенно повысить начальную дозировку.

Одними авторами предлагалась методика постепенного увеличения доз: исходная доза при тяжелой форме заболевания составляла 120-180 мг преднизолона в день с повышением на 60-120 мг каждые 5 дней до прекращения появления новых элементов. Далее они рекомендовали продолжать лечение этими дозами в течение 6-8 недель после полной эпителизации и затем снижать логарифмически до поддерживающих доз. В настоящее время методика постепенного наращивания доз практически всеми специалистами признается неприемлемой.

Другие авторы рекомендовали сразу назначать более высокие ударные дозы (180-360 мг преднизолона), что, впрочем, тоже не исключало возможности повышения суточной дозировки. Применение такой тактики было весьма эффективным, однако, использовались огромные дозы гормонов (иногда до 500-1000 мг преднизолона в сутки). Использование таких высоких доз вызывало появление серьезных побочных эффектов, наиболее частыми из которых являлись присоединение инфекции, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга, остеопороз, желудочно-кишечные кровотечения, катаракта и поражение центральной нервной системы. Кроме того, у некоторых пациентов обнаруживалась толерантность даже к высоким дозам кортикостероидов.

В последние годы появились данные об эффективности сравнительно небольших доз гормонов, например, 15-70 мг преднизолона в день при вульгарной пузырчатке и 8-40 мг - при листовидной. Однако, как показывает практика, при назначении неадекватно низкой ударной дозы, в последующем, даже при

значительном ее увеличении, терапевтический эффект наступает крайне медленно.

Большинство отечественных и зарубежных авторов высказывают мнение об оптимальной суточной дозе, которая составляет 1-2 мг на кг массы тела в сутки, т.е. 60-90-120 мг преднизолона (в зависимости от тяжести процесса), или, с точки зрения других, – 100-120-200 мг. Дальнейшее увеличение дозировки, как правило, оказывается не только безрезультатным, но и влечет ухудшение состояния больного за счет осложнений гормональной терапии.

На сегодняшний день суточная доза, с которой начинают терапию пузырьчатки, составляет не менее 1 мг преднизолона на кг массы тела больного, чаще всего это 80-100 мг в сутки, однако при тяжелом течении заболевания возможны и более высокие дозировки - до 200 мг в сутки и выше.

Назначаются глюкокортикоиды, как правило, перорально, т.к. это повышает их биодоступность, однако возможно и парентеральное назначение 30-50% суточной дозировки (также возможно назначение пролонгированных парентеральных препаратов, но не чаще 1 раза в 7-10 дней). В этом случае при снижении дозы сначала отменяют парентеральный препарат.

Суточная доза кортикостероидов распределяется в соответствии с физиологическим ритмом их секреции, т.е. максимум препарата назначается в утренние часы, до 11.00 (обычно после завтрака). Некоторые авторы предлагают давать всю суточную дозу сразу, другие делят высокие дозы на два приема. При этом прием все равно осуществляется в утренние часы: в 7.00-8.00 и в 10.00-11.00, обязательно после приема пищи. Поддерживающую дозу (обычно 25 мг или меньше) больной всегда принимает утром, однократно.

Исключительно важное значение при лечении глюкокортикоидами приобретает вопрос о продолжительности применения максимальных (ударных) суточных доз. Критерии оценки положительного эффекта от лечения: отсутствие свежих буллезных высыпаний, эпителизация 2/3 очагов поражений с продолжением активной эпителизации сохраняющихся эрозивных дефектов, отри-

цательный симптом Никольского, отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках. При этом следует помнить, что высыпания на слизистых регрессируют очень медленно, и ориентироваться нужно, в первую очередь, на кожный процесс. Некоторые считают, что это занимает 6-10 недель, но большинство указывает на срок от 3 до 4 недель (в среднем). Американские дерматологи считают активность заболевания под контролем и начинают снижать дозу, когда новые пузыри не появляются и 80% существовавших высыпаний уже излечено.

Назначение кортикостероидной терапии всегда осуществляется в условиях стационара (хотя некоторые западные специалисты указывают на возможность амбулаторного лечения больных пузырчаткой даже высокими дозами гормонов). Суточная доза гормональных препаратов снижается постепенно, внезапное прекращение кортикостероидной терапии может вызвать резкое обострение (т.н. синдром отмены). Скорость снижения дозы определяется индивидуально, в зависимости от исходной дозировки, тяжести кожного процесса, его динамики, общего состояния больного, наличия побочных эффектов гормональной терапии и т.д. Сначала доза снижается до 20 мг в сутки (в среднем со скоростью 5-10 мг каждые 10-14 дней). Оттитровка минимальной поддерживающей дозы (т.е. такой минимальной дозы гормонального препарата, которая поддерживает ремиссию) осуществляется очень медленно, обычно дозу снижают на 1/4 таблетки каждые 8 недель. В летнее время и в периоды эпидемий вирусных инфекций снижать дозу гормональных препаратов нецелесообразно. Перед проведением хирургических вмешательств, зубного протезирования необходимо повышать дозу глюкокортикостероидного препарата на 1/3 от суточной дозы на 3-5 дней или провести курс инъекций бетаметазона в дозе 2 мл в/м за 5 дней до планируемого вмешательства, перед операцией и через неделю после нее.

Минимальная поддерживающая доза варьирует у разных пациентов от 2,5 до 30 мг преднизолона в сутки. Поддерживающую дозу, и в этом отечественные

дерматологи единодушны, больной получает пожизненно. В то же время, американские специалисты, при условии полной клинической ремиссии и отрицательных результатах прямой иммунофлюоресценции, ставят вопрос о прекращении гормональной терапии.

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов (тяжелые формы гипертонической болезни, беременность, недостаточность кровообращения III ст., острый эндокардит, психозы, нефрит, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулез, сифилис, сахарный диабет и пр.) при пузырчатке имеют относительный характер, поскольку гормональная терапия в данном случае назначается по витальным (жизненным) показаниям. В то же время, при тщательном наблюдении за ходом лечения, многие из побочных эффектов можно предотвратить или свести к минимуму.

Необходимо следить за уровнем артериального давления, и при его повышении (а при наличии у пациента артериальной гипертензии в анамнезе — одновременно с началом гормональной терапии) назначать курсовую гипотензивную терапию. Также необходим регулярный (не реже 1 раза в неделю) контроль уровня сахара в крови, т.к. глюкокортикоиды относятся к контринсулярным гормонам. Как правило, нормализовать сахар крови удастся с помощью пероральных антидиабетических препаратов, не прибегая к назначению инсулина. Больным, страдающим сахарным диабетом, при назначении глюкокортикоидной терапии необходимо увеличить дозу инсулина (после консультации с эндокринологом). У таких пациентов уровень сахара следует контролировать чаще (желательно ежедневно).

С целью профилактики ulcerогенного действия кортикостероиды *per os* назначаются после еды, в сочетании с препаратами, защищающими слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (альмагель, фосфалюгель, маалокс и др.) или в измельченном виде в киселе. Нарушения обмена электролитов, проявляющиеся, в первую очередь, задержкой натрия и гипокалиемией, можно предотвратить назначением препаратов калия (оротат калия, аспаркам, панан-

гин) и мочегонных средств (желательно калийсберегающих, несколько раз в неделю, в зависимости от степени выраженности отеков), а также ограничением в рационе поваренной соли, острой, копченой пищи и жидкости. Нарушение обмена кальция, приводящее к остеопорозу (вплоть до возникновения патологических переломов, особенно у пожилых пациентов), требует назначения таких препаратов, как глюконат кальция, «Кальций Д3 Никомед», а в тяжелых случаях - миакальцик, кальцитонин.

Кортикостероиды оказывают катаболическое действие на белковый обмен, что проявляется, в первую очередь, развитием стероидных миопатий. Поэтому всем больным показана диета, богатая белком (отварное мясо, рыба, творог, яйца) и витаминами, но с ограничением жиров, углеводов и поваренной соли, а также периодическое (несколько раз в месяц) назначение анаболических гормонов (ретаболил, нероболит). Предотвратить развитие кушингоида, как правило, не удастся, но следует помнить, что это – свидетельство глюкокортикоидной насыщенности организма. Проявления кушингоида обычно уменьшаются со снижением дозы гормональных препаратов. Для профилактики тромбозов на фоне глюкокортикоидной терапии показано периодически назначать антикоагулянты, аскорбиновую кислоту (по 0,5-1,0 г в сутки).

Женщин репродуктивного возраста перед началом высокодозной гормональной терапии следует предупредить о возможных нарушениях менструального цикла (вплоть до полного отсутствия менструаций) и проконсультировать у гинеколога. Со снижением дозы менструальный цикл, как правило, восстанавливается. Следует помнить, что больные, получающие кортикостероиды, подвержены депрессиям, психозам, высказывают суицидальные мысли и могут совершать суицидальные попытки. Наконец, опаснейшим осложнением гормональной терапии являются вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, развитие которых напрямую связано с иммунодепрессивным механизмом действия кортикостероидных гормонов, может активизироваться хронический туберкулезный процесс (иммунодепрессия + декальцинация обызвествленных

очагов). Как уже упоминалось, осложнения гормональной терапии, в особенности инфекционные, зачастую являются причиной летальных исходов, поэтому их профилактика и своевременное лечение – задача не менее важная, чем достижение ремиссии в течении патологического кожного процесса.

В целях снижения дозы кортикостероидов и, следовательно, уменьшения их побочных эффектов, достаточно давно делаются попытки лечения больных ИАП цитостатиками и иммунодепрессантами. Lever W.F. и Goldberg H.S. (1969) первыми использовали *метотрексат* в клинической практике. Считается, что комбинированная терапия позволяет в более короткие сроки и при меньших суточных дозах кортикостероидов добиваться неплохих терапевтических результатов. Метотрексат назначают или одновременно с лечением кортикостероидами, или на фоне снижения доз. Доза препарата 20 мг (при хорошей переносимости 25-30 мг) 1 раз в неделю внутримышечно. Длительность терапии определяется индивидуально. В процессе лечения необходим контроль клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи не менее 1-2 раз в неделю.

При недостаточной терапевтической эффективности глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний к применению цитостатиков (метотрексата) назначаются иммунодепрессанты. Эффективность *циклоспорина* отмечалась многими исследователями. Препарат назначается перорально в дозе 5 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема, до получения клинического эффекта. Затем дозу снижают до минимальной поддерживающей. Лечение проводится строго под контролем креатинина крови и мочи.

Азатиоприн назначают в суточной дозе 100-200 мг перорально. Он легче переносится больными и редко дает осложнения. Лечение азатиоприном следует проводить строго под контролем клинического анализа крови.

С другой стороны, некоторые авторы не отмечают значительного уменьшения летальности или частоты обострений при сочетании глюкокортикоидов с

цитостатиками или иммунодепрессантами, по сравнению с лечением только гормонами.

При отсутствии эффекта от терапии глюкокортикоидами (развитии т.н. гормонорезистентности), а также неэффективности цитостатиков и иммунодепрессантов могут быть использованы *внутривенные инъекции иммуноглобулинов, плазмаферез, экстракорпоральная фотохимиотерапия*.

Внутривенные инъекции иммуноглобулинов назначаются в дозе 300-400 мг на кг массы тела в сутки, ежедневно 5 дней подряд. Курс повторяют каждые 4 недели с учетом динамики патологического кожного процесса. В качестве дополнения к гормональной терапии метод продемонстрировал свою эффективность, однако как монотерапия введение иммуноглобулинов не дает выраженного клинического эффекта. Метод является трудоемким, т.к. используется внутривенный путь введения, причем инфузия должна осуществляться медленно, иначе могут развиваться озноб, тахикардия, повышение артериального давления, головная боль, миалгии. Также существенными недостатками данного метода, на что указывают даже зарубежные специалисты, являются его высокая себестоимость и риск заражения вирусными инфекциями.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия является методом ПУВА-терапии, заключающимся в фотоинаktivации клеток периферической крови 8-метоксипсораленом в присутствии ультрафиолетового облучения спектра А. Эффект этой методики основан на подавлении синтеза аутоантител В-лимфоцитами. Недостатками являются необходимость специального оборудования и обученного персонала, внутривенный доступ, высокая себестоимость.

Плазмаферез проводится курсами из 6-12 процедур, 3 раза в неделю, за сеанс удаляется 1000-2000 мл плазмы. Терапевтический эффект плазмафереза связан с элиминацией циркулирующих в крови аутоантител и иммунных комплексов. Отрицательным эффектом плазмафереза являются частые септические осложнения и повышение пролиферации патологических клонов антител-продуцирующих клеток. Противопоказаниями к проведению процедуры явля-

ются большая площадь пораженной кожи с повышенной кровоточивостью эрозий, активация свертывающей и противосвертывающей системы крови, сердечно-сосудистая недостаточность и менструальный период у женщин.

У пациентов, находящихся на поддерживающем лечении кортикостероидными препаратами, клиническое обследование и контроль лабораторных показателей (общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) должны проводиться как минимум 2 раза в год, при необходимости чаще. Ежегодно должен проводиться контроль уровня электролитов в крови, рентгенография легких, денситометрия, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза и маммография (у женщин), УЗИ простаты (у мужчин), эзофагогастродуоденоскопия, анализы на онкомаркеры, а также консультации смежных специалистов (терапевт, невропатолог, эндокринолог, отоларинголог, стоматолог и др.)

Больные могут быть допущены к работе, не требующей чрезмерного физического и умственного перенапряжения, а также не связанной с переохлаждением и пребыванием на солнце. Больным со всеми формами пузырьчатки противопоказана инсоляция, необходимо постоянно использовать солнцезащитные кремы с максимальной степенью защиты. Больным важно соблюдать режим труда, отдыха и сна. Не допускаются перемена климатических условий и лечение минеральными водами и грязями на курортах, лечебные и косметические массажи.

В табл. 3 приводится руководство по лечению пузырьчатки, опубликованное в 2003 г. Британской Ассоциацией Дерматологов с некоторыми замечаниями и исправлениями. Как мы видим, спектр альтернативных препаратов, используемых для лечения ИАП зарубежными коллегами, гораздо шире. В то же время, препаратом выбора, также как и в России, являются пероральные кортикостероиды. Также особо обращает на себя внимание тот факт, что иммунодепрессант циклоспорин, входящий в отечественные Федеральные клинические

рекомендации в качестве альтернативного препарата для лечения гормонорезистентных форм пузырчатки, согласно данным британских дерматологов увеличивает количество побочных эффектов и не рекомендуется к использованию.

Таблица 3

Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки

Препарат	Показания	Основные побочные эффекты	Достоинства	Недостатки
Пероральные кортикостероиды	Основной метод современной терапии; эффективен; оптимальная дозировка неизвестна	Диабет; остеопороз; адrenaльная супрессия; пептическая язва; повышенная чувствительность к инфекции; проксимальная миопатия; синдром Кушинга; катаракта и др.	Эффективность; быстрое начало действия; недороги	Большой спектр побочных эффектов
Внутривенная пульс-терапия кортикостероидами	Индукция ремиссии при тяжелом и рецидивирующем течении, особенно при неэффективности высоких доз перорально	Нарушения на строения; флашинг	Эффективность; быстрое начало действия; недороги	Необходимость внутривенного введения
<p>Вспомогательные (дополнительные) препараты</p> <p>Более медленное начало действия, чем у стероидов, поэтому редко используются для индукции ремиссии. Обычно используются вместе с кортикостероидами для снижения их дозы. Могут применяться изолированно для достижения ремиссии после отмены стероидов.</p>				
Азатиоприн	Полная ремиссия в 28-45%; смертность в 1,4-7%. Обычно используются вместе со стероидами. Монотерапия в слу-	Миелосупрессия и тошнота, гепатотоксичность и реакции гиперчувствительности; повышенная восприимчивость	Прием внутрь; недорого	Медленное начало действия; большой спектр побочных эффектов

	чае легкого течения	к инфекциям		
Циклофосфамид	Альтернатива азатиоприону, если не имеет значения вторичное бесплодие	Нейтропения; алоpecia; желудочно-кишечные нарушения; тромбоцитопения; вторичное бесплодие	Прием внутрь; недорого	Потенциальный риск геморрагического цистита и рака мочевого пузыря
Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом и кортикостероидами	При тяжелом и упорном течении в виде повторных курсов	Алоpecia; инфекции; аменорея; овариальные/тестикулярные нарушения; геморрагический цистит; акне; икота	Возможно меньше побочных эффектов, чем при изолированной терапии стероидами	Внутривенное введение; трудоемко
Микофенолата мофетил	При упорном течении или недостаточности азатиоприна и циклофосфамида; может вытеснить азатиоприн в будущем	Желудочно-кишечные нарушения; лимфопения; анемия; тромбоцитопения; инфекции	Хорошо переносим и имеет относительно меньше побочных эффектов по сравнению с другими иммуносупрессантами	Высокая цена
Препараты золота	Полная ремиссия в 15-44%, но побочные эффекты требуют отмены в	Сыпь; нефротический синдром; миелосупрессия; проявления ги-	Недорог	Внутримышечное введение; медленное

	17-35%. Реже как монотерапия, чаще в комплексе со стероидами	перчувствительности		начало действия
Метотрексат		Миелосупрессия ; гепатотоксичность; пневмонии	Прием внутрь; недорог	Медленное начало действия
Циклоспорин	Ранее использовался для уменьшения дозы стероидов, однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало отсутствие эффекта и даже большее число побочных эффектов, чем монотерапия стероидами; не рекомендуется!	Гипертензия; поражение почек; гипертрихоз; желудочно-кишечные нарушения; гипертрофический гингивит		Побочные эффекты; высокая цена
Тетрациклин и никотинамид	Могут использоваться вместе со стероидами в легких случаях	Флашинг и головная боль (никотинамид); желудочно-кишечные нарушения; изменение цвета зубов	Недороги	Большое количество таблеток
Дапсон/сульфаниламиды	Мало исследованы	Гемолиз; метгемоглобинемия; реакции гиперчувствительности	Недороги	Мало данных
Хлорамбуцил	Мало исследован	Миелосупрессия	Недорог	Мало данных
Внутривенные инфузии иммуноглобулинов	Может использоваться вместе со стероидами при упорном течении и неэффективно-	Во время инфузии могут быть озноб, тахикардия; гипертензия; миалгии; тошнота	Быстрое действие	Внутривенное введение; трудоемко; риск заражения

	сти других средств	и головная боль, быстро проходящие; анафилаксия редко		вирусными инфекциями
Обмен плазмы	Не рекомендуется в обычных случаях; может использоваться в тяжелых случаях в комбинации со стероидами и иммуносупрессантами	Септицемия; нарушение водно-электролитного баланса	Прямое и быстрое удаление IgG-антител	Доступ через центральную вену; специальное оборудование; ограниченная доступность; трудоемко; синдром отмены
Экстракорпоральный фотофорез	Рекомендуется при упорном течении, если обычное лечение не помогает	Симптомы гиповолемии во время процедуры	Может быть проведено с использованием периферического венозного доступа	Специальное оборудование; подготовленный персонал; трудоемко; ограниченная доступность; внутривенное введение

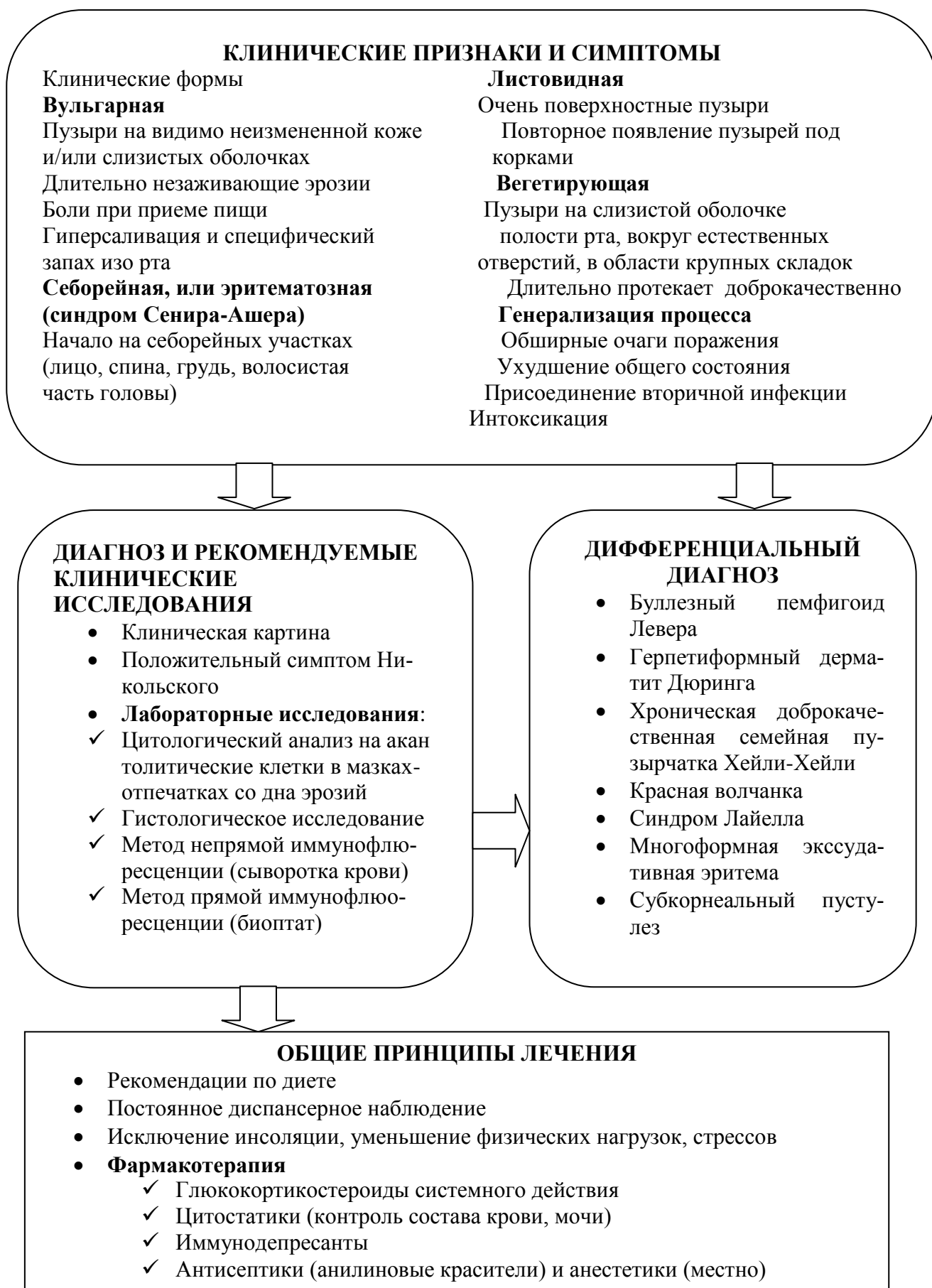
В заключение следует, однако, еще раз подчеркнуть, что, несмотря на большое количество альтернативных методов терапии пузырчатки, кортикостероидные гормоны, даже с учетом большого количества противопоказаний и побочных эффектов, являются препаратом выбора. Прибегать к другим схемам практическому врачу следует только в случае резистентности к глюкокортикоидам (отсутствие положительной динамики в течение нескольких недель после начала гормональной терапии). Следует также избегать назначения неоправданно низких начальных доз, поскольку, как уже упоминалось, в по-

следующем, даже при значительном их увеличении, терапевтический эффект наступает крайне медленно. Во многих западных клиниках распространен следующий подход к гормональной терапии: в течение первых 1-5 дней используются «мегадозы» (от 200 до 1000 мг преднизолона в сутки) внутривенно, что позволяет быстро остановить («оборвать») процесс, а затем подбирается пероральная стероидная терапия с использованием различных адъювантных препаратов для снижения побочных эффектов. В общем можно сказать, что в начале курса глюкокортикоидной терапии лучше дать «избыточную», чем «недостаточную» дозу, т.к. это приведет к скорейшему достижению ремиссии, и курсовая доза гормона в итоге окажется меньшей. В данном случае не следует бояться осложнений глюкокортикоидной терапии, но в то же время, о них, безусловно, всегда нужно помнить и по возможности предотвращать их появление.

Местная терапия при пузырчатке имеет основной целью предупреждение вторичной пиококковой инфекции. На эрозированную поверхность применяют нежные дезинфицирующие средства: жидкость Алибура, 1-2% раствор пиоктанина, генциан фиолетовый, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый. При наличии вторичной инфекции используются аэрозоли, содержащие глюкокортикостероиды и антибактериальные препараты. Имеются сообщения об эффективности местного применения интерферона. При эрозивных поражениях слизистой ротовой полости показаны орошения и полоскания различными дезинфицирующими и анальгезирующими средствами. В целом можно сказать, что при поражении ротовой полости любые препараты, обладающие антисептическим и анестетическим эффектом, будут эффективны.

Алгоритм ведения пациентов с истинной акантолитической пузырчаткой представлен на схеме 1.

СХЕМА 1. ПОЭТАПНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ



ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА

Герпетиформный дерматит Дюринга (код по МКБ-10: L13.0) - это заболевание, для которого характерно появление высыпаний



Рис.9. Герпетиформный дерматит Дюринга

ограниченными во времени, группировка и полиморфизм сыпи (рис.9), сильный зуд и жжение при удовлетворительном общем состоянии, длительная вторичная пигментация после исчезновения сыпи. Впервые выделено в 1884 г. филадельфийским дерматологом

L. A. Duhring из большой группы пузырных дерматозов.

Герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) – заболевание редкое (в среднем, составляет 0,5% от всех дерматозов), встречается в подростковом, среднем и пожилом возрасте, мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Чаще болеют жители Северной Европы. В России заболеваемость составляет 0,8-1,0 случая на 100 000 взрослого населения в год, распространенность 2,0 случая на 100 000 взрослого населения в год. Генетически заболевание более чем у 90% больных связано с глютенчувствительной энтеропатией (целиакией) и ассоциировано с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА

Этиопатогенез этого заболевания недостаточно изучен. Существует ряд теорий развития заболевания, часть из которых имеют историческое значение.

Неврогенная теория. Старые авторы видели причину герпетиформного дерматита в расстройстве функции нервной системы и связывали его возникновение с душевной травмой или стрессом. Сам Дюринг признавал, что дерматоз может вызываться разными причинами, и большое значение придавал нарушениям нервной системы.

Эндокринная теория. В связи с повышенной чувствительностью больных к йоду и брому была высказана гипотеза о наличии у них нарушений обмена веществ и даже эндокринных расстройств. Кроме этого, отмечены вспышки дерматоза в связи с менструацией и во время или после беременности.

Гематологическая и паранеопластическая теории. Данное заболевание описано у больных лейкозом и Т-клеточной лимфомой. Кроме того, ряд авторов наблюдали данный процесс у больных раком в стадии распада опухоли. В случае возможности радикального удаления опухоли дерматоз обычно регрессирует. На сегодняшний день большинством отечественных и зарубежных авторов признано, что у пожилых пациентов герпетиформный дерматит Дюринга зачастую является паранеопластическим дерматозом.

Инфекционная теория. Имеются случаи возникновения герпетиформного дерматита после укусов, порезов, заболевания скарлатиной. Большое количество работ посвящено обоснованию вирусной природы заболевания, однако убедительных доказательств получено не было.

Аллерготоксическая и аутоиммунная теории. На сегодняшний день эти теории наиболее обоснованы. Провоцирующим фактором в отношении дерматита Дюринга у большинства пациентов является пища, содержащая глютен (белок клейковины злаковых), а также препараты йода и брома. После переваривания пищи, содержащей глютен, образуется глиадин, который дезаминиру-

ется тканевой трансглутаминазой в слизистой оболочке тонкой кишки. Дезаминированные пептиды глиаина связываются с молекулами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, где они распознаются Th-лимфоцитами, которые, в свою очередь, вырабатывают провоспалительные цитокины и активируют В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты начинают продукцию антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе; вырабатываются IgA-антитела, способные связываться с эпидермальной трансглутаминазой в сосочках дермы. Они запускают альтернативный путь активации комплемента, в результате чего образуются факторы хемотаксиса, начинается миграция нейтрофилов и высвобождение повреждающих ткани протеолитических ферментов. Развивается иммунное воспаление, которое приводит к расщеплению базальной мембраны и формированию субэпидермальных пузырей.

КЛИНИКА ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА

Заболевание начинается с ощущения покалывания, жжения, зачастую мучительного зуда, за несколько часов или даже дней предшествующих появлению сыпей, которые локализуются затем именно в области субъективной симптоматики.

Высыпания герпетиформного дерматита Дюринга полиморфны, для них очень характерны группировка и симметричность. Из первичных элементов можно увидеть:

- 1) эритематозные, слегка возвышающиеся красные уртикароподобные бляшки с небольшими корками на поверхности (результат засыхания содержимого микровезикул) в виде фигур, колец, переплетающихся сегментов круга;
- 2) пузырьки на фоне эритемы, небольшие, сгруппированные по 10-20 по герпетическому типу. Они оставляют после себя быстро эпителизирующиеся

эрозии, обрывки эпидермиса по краям, пластинчатое шелушение или небольшие корки. Иногда присоединяется вторичная инфекция;

- 3) пузыри – полусферические, напряженные, с плотной крышкой, от 2-3 мм до 1 см в диаметре. Содержимое их серозное, иногда серозно-геморрагическое. Появляются они на эритематозном фоне или на уртикарном основании. Вскрываясь через несколько суток, они обнажают мокнущие эрозии, которые покрываются коркой с последующей самопроизвольной эпителизацией. По периферии подсохшего пузыря может быть венчик из пузырьков. Впоследствии на месте сыпи длительно остается гиперпигментация.

Нередко герпетиформный дерматит проявляется атипичными высыпаниями, которые могут сочетаться с классическими, предшествовать им или чередоваться с ними. В их число входят:

- 1) эритематозно-пятнистая сыпь, с мелкими быстро подсыхающими пузырьками, возникающая чаще на ногах;
- 2) отечная (эдематозная) разновидность в виде бледно-розового мягкого отека, также чаще возникающая чаще на ногах;
- 3) изолированные или распространенные уртикарные элементы;
- 4) эритематозно-сквамозная сыпь с паракератозом;
- 5) очаги лихенификации или элементы типа пруриго;
- 6) «сифилоидная» разновидность, при которой по периферии обширной бляшки круговидно располагаются пузырьки;
- 7) трихофитоидная форма;
- 8) язвенная или некротическая разновидность с келоидными или атрофическими рубцами;
- 9) эпидермальные кисты, как при дистрофическом эпидермолизе, исходящие из канальцев потовых желез;
- 10) редкая, вегетирующая разновидность, обычно в области складок;

11) локализованные высыпания, преимущественно на локтях и коленях, иногда в области крестца, груди;

12) форма «*minima*» всего с 1-2 пузырями или пузырьками.

Сыпь при дерматите Дюринга распространяется вспышками, чаще симметрично, на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах, лопатках, пояснице, волосистой части головы, лице. Слизистые оболочки полости рта, глаз поражаются крайне редко. Длительность и характер вспышек весьма непостоянны. Средняя их продолжительность около 2-3 месяцев. В течение каждой вспышки бывает 2-3 волны высыпаний. Рецидивы наблюдаются чаще весной и осенью, ремиссия может наступать самопроизвольно. Общее состояние больных обычно хорошее. Субъективные ощущения могут мешать ношению одежды, вызывать бессонницу, легкое недомогание, раздражительность.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА

Традиционная диагностика ГДД основывается на клинических, цитологических и гистологических данных, кроме того используются результаты иммунологического исследования.

Диагноз устанавливается на основании анамнеза (непереносимость препаратов йода, брома, наличие глютенной энтеропатии), клинической картины (симметрично расположенные на разгибательных поверхностях конечностей, лопатках, ягодицах, волосистой части головы, лице зудящие высыпания в виде пятен, папул, пузырьков, пузырей).

При *цитологическом исследовании* в содержимом пузырей при мазках-отпечатках обнаруживается большое количество эозинофилов, акантолитические клетки отсутствуют, в периферической крови имеется эозинофилия.

Гистологическое исследование. Патогистологически обнаруживаются субэпидермальные пузыри с большим количеством эозинофилов в их содержи-

мом. Покрышка пузырей образована неповрежденным эпидермисом, а дном служит отечная, воспаленная дерма, сосочки ее несколько утолщены, граница с эпидермисом слегка волниста. Пузыри окаймлены папиллярными микроабсцессами, представляющими собой скопления нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, расположенных на верхушках сосочков дермы. Кровеносные сосуды дермы расширены и окружены инфильтратами, образованными нейтрофилами, эозинофилами и мононуклеарными клетками с примесью нейтрофильных лейкоцитов.

Иммунофлюоресцентное исследование. При исследовании биоптата кожи методом прямой иммунофлюоресценции обнаруживаются гранулярные отложения IgA-антител и C3-фракции комплемента на базальной мембране пораженной и часто непораженной кожи.

При исследовании сыворотки крови методом *ИФА* определяются IgA-антитела к тканевой трансглутаминазе, к эндомизину, к глиадину.

Проба Ядассона. Представляет только исторический интерес, поскольку является провокационной и в настоящее время не применяется. При нанесении на кожу 50% мази, содержащей иодид калия, спустя сутки в месте нанесения наблюдаются высыпания, характерные для дерматита Дюринга. В прошлом использовалось также применение 2-3 столовых ложек 3% иодида калия внутрь при отрицательной кожной пробе.

Для оценки общего состояния больного возможно проведение дополнительных исследований:

- 1) определение маркеров мальабсорбции (уровень железа, витамина B12, фолиевой кислоты в сыворотке крови);
- 2) скрининг на другие аутоиммунные заболевания (определение антител к тиреопероксидазе, париетальным клеткам желудка, антинуклеарных антител);

- 3) определение уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный);
- 4) типирование на антигены гистосовместимости второго типа (HLA II) - HLA-DQ2 и HLA-DQ8;
- 5) биопсия слизистой тонкой кишки (по рекомендации гастроэнтеролога).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз проводят с истинной акантолитической пузырчаткой и буллезным пемфигоидом Левера (табл.4), хронической доброкачественной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли, токсидермией, субкорнеальным пустулезом.

Отличительным признаком *хронической доброкачественной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли* служит семейный характер заболевания, локализация очагов поражения на боковых поверхностях шеи, в подмышечных, паховых складках, области пупка, наличие мацерации с образованием извилистых трещин по типу мозговых извилин, патогномоничных для данного заболевания. Симптом Никольского при семейной пузырчатке в очагах поражения может быть положительным, акантолитические клетки обнаруживаются в небольшом количестве, отложение иммуноглобулинов не характерно.

Буллезная токсидермия возникает остро, характеризуется тяжелым общим состоянием и связана с приемом аллергена.

При *субкорнеальном пустулезном дерматозе* отмечаются крупные поверхностные пустулы-фликтены с дряблой покрывкой, гистологически находящиеся непосредственно под роговым слоем эпидермиса.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА

В терапии ГДД рекомендуется обследование для выявления очагов хронической инфекции и нарушений функции желудочно-кишечного тракта, комплексное лечение с соблюдением диеты, применением антигистаминных, десенсибилизирующих средств, энтеросорбентов. Базисной терапией при лечении ГДД являются препараты сульфонового ряда.

Диета. Исключение из рациона питания продуктов, богатых глютенom и/или солями йода, нередко приводит к исчезновению высыпаний, а также позволяет уменьшить дозы препаратов сульфонового ряда. Из рациона питания рекомендуется исключать: все сорта хлеба, выпечку и изделия, содержащие пшеничную, ржаную, ячменную, овсяную муку, добавки солода, панированные продукты, горох, фасоль, чечевицу, капусту. Необходимо уменьшить количество поваренной соли и полностью исключить продукты, богатые солями йода (морская рыба, морепродукты, фейхоа, хурма) и йодсодержащие медикаменты.

Безглютеновая диета приводит к регрессу высыпаний через 1-2 года, однако герпетиформный дерматит рецидивирует в течение 12 недель в случае повторного поступления глютена с пищей, в связи с чем пациенты должны пожизненно придерживаться диеты. Только у 10-20% больных развивается иммунная толерантность и появляется возможность придерживаться обычного рациона после нескольких лет строгой безглютеновой диеты; это наиболее часто наблюдается в случаях начала заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон.

Препараты сульфонового ряда. Дапсон назначают внутрь в дозе 1 мг на кг массы тела в сутки в течение 1-2 лет (до наступления стойкого эффекта безглютеновой диеты). Необходимо помнить, что сульфоновые препараты обладают побочными эффектами в виде общей слабости, головокружения, головных болей, диспепсии, тахикардии. Возможно развитие анемии (в следствии образования метгемоглобина), гемолиза, фотосенсибилизации, токсикодермии, лей-

копении, периферической нейропатии. Для устранения побочных эффектов сульфоновых препаратов рекомендуется ежедневный прием витамина С в дозе 500-1000 мг в сутки. Терапия дапсоном требует тщательного лабораторного контроля функции печени и почек.

При возникновении нежелательных явлений во время терапии дапсоном или при его неэффективности назначается *сульфасалазин* в дозе 1-2 г в сутки. На фоне терапии сульфасалазином могут отмечаться реакции гиперчувствительности, гемолитическая анемия, протеинурия и кристаллурия. Перед началом терапии назначаются клинический анализ крови и общий анализ мочи, затем их проводят ежемесячно первые 3 месяца, далее - 1 раз в 6 месяцев. Наиболее частые побочные явления терапии сульфасалазином - тошнота, рвота, отсутствие аппетита.

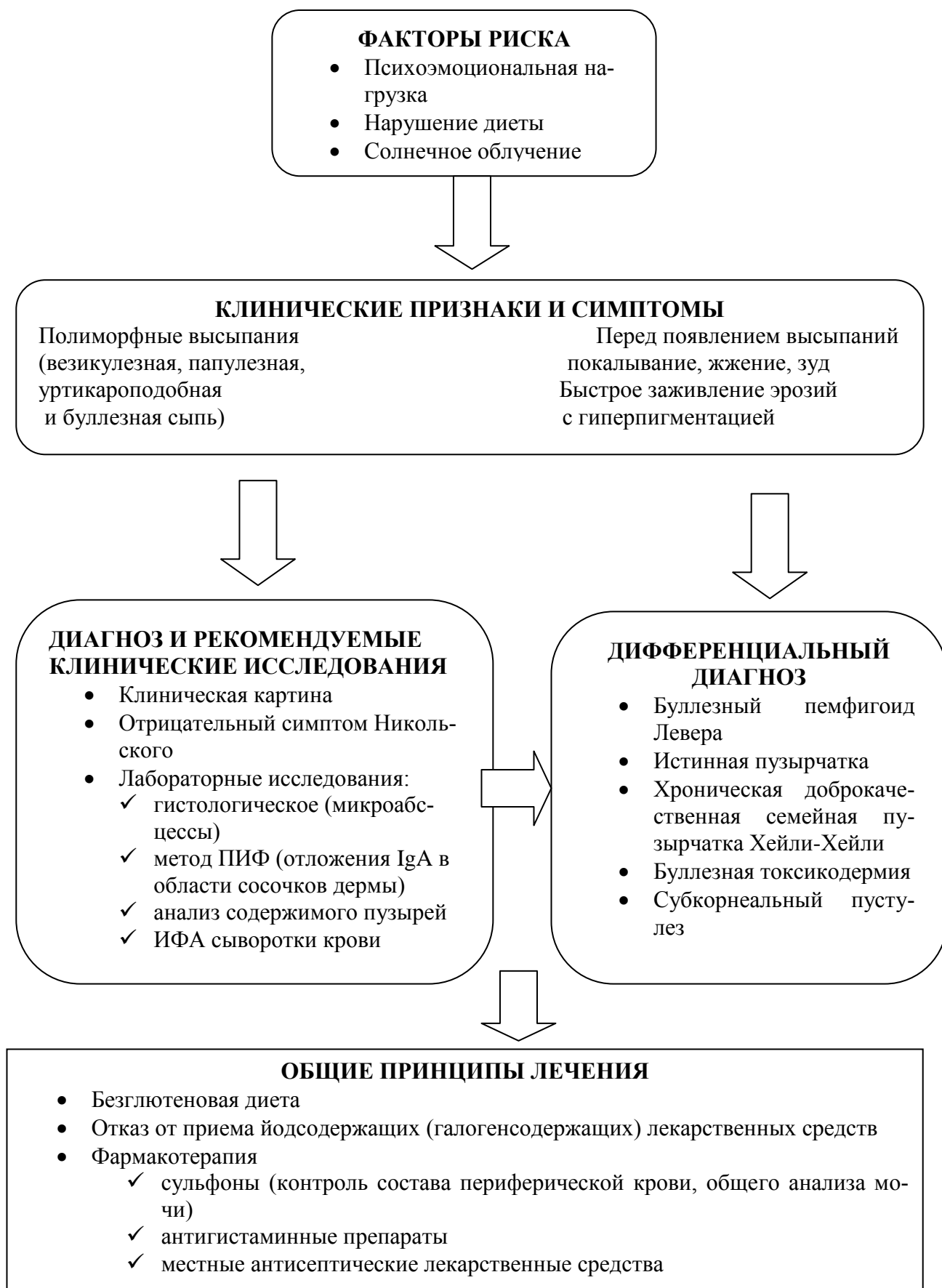
Кортикостероиды. Монотерапия глюкокортикостероидами не показана. Однако в первые 3-4 недели терапии препаратами сульфонового ряда возможно присоединение кортикостероидов в средних дозах: преднизолон по 20-40 мг в сутки.

Антигистаминные препараты должны назначаться для уменьшения зуда и жжения, желательно чередовать их каждые 10-14 дней. При выраженном зуде показано парентеральное введение антигистаминных препаратов.

Местная терапия. С целью предотвращения возникновения вторичной инфекции область высыпаний (пузырей, эрозий) обрабатывают растворами анилиновых красителей. При наличии вторичной инфекции используют аэрозоли, содержащие глюкокортикоиды и антибактериальные препараты. При наличии высыпаний на слизистой оболочке полости рта назначаются антисептические растворы для полоскания.

Алгоритм ведения пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга представлен на схеме 2.

СХЕМА 2. ПОЭТАПНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРПЕТИФОРМНЫМ ДЕРМАТИТОМ ДЮРИНГА



БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

Буллезный пемфигοид (неакантолитическая пузырьчатка, доброкачественный буллезный пемфигοид, парапемфигус, доброкачественная хроническая пузырьчатка) (код по МКБ-10: L12) - это доброкачественное хроническое заболевание, которое характеризуется появлением субэпидермальных пузырей (рис.10), вызванным продукцией в организме больных IgG-аутоантител к белкам BP180 и BP230. Данные белки входят в состав полудесмосом базальной мембраны эпидермиса и выступают при буллезном пемфигοиде в роли аутоантител.

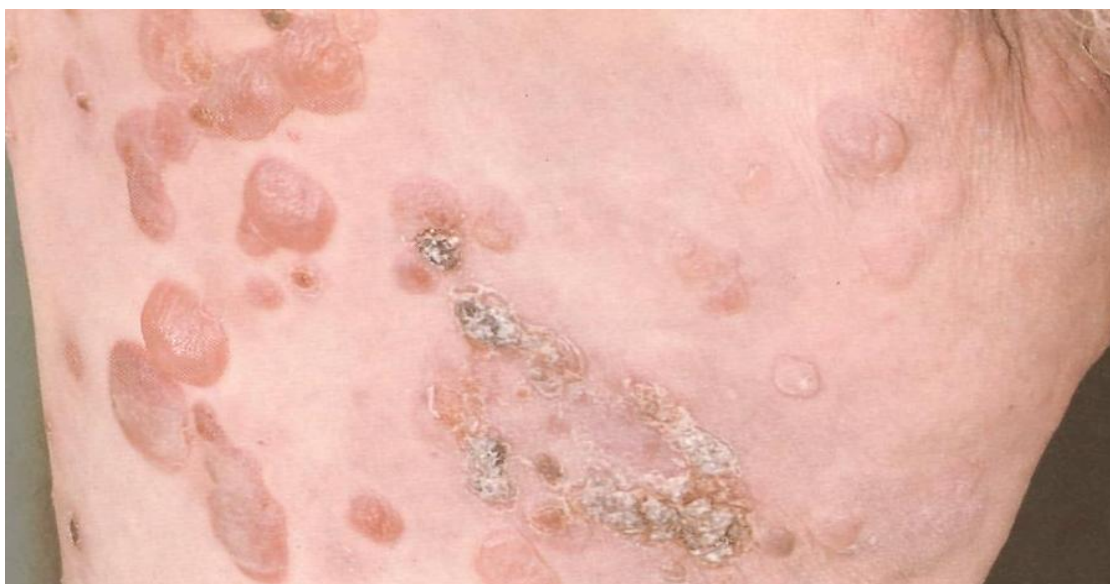


Рис.10. Буллезный пемфигοид

Эту особую доброкачественную форму буллезных дерматозов выделил W. F. Lever в 1965 году. Он же подразделил заболевание на два варианта – буллезный пемфигοид и рубцующийся пемфигοид слизистых оболочек.

Заболеваемость буллезным пемфигοидом (БП) составляет около 1 случая на 100 000 взрослого населения в год, а распространенность - 2,6 случая на 100 000 взрослого населения в год. Болеют в основном лица пожилого возраста, причем среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость возрастает до 15-30 случаев на 100 000 населения соответствующего возраста в год.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

Этиология пемфигоида неизвестна. Наиболее обоснована *аутоаллергическая теория* заболевания: обнаружены аутоантитела (чаще IgG, реже IgA) к белкам полудесмосом базальной мембраны эпидермиса BP180 и BP230. Аутоантитела обнаруживаются в крови, содержимом пузырей и фиксируются на местах образования пузырей в базальной мембране. Предполагают, что при формировании пузырей аутоантитела связываются с антигенами и активируют комплемент. Этот процесс сопровождается повреждением клеток базального слоя. Под влиянием хемотаксической активности компонентов комплемента, привлеченные к месту действия лизосомные ферменты воспалительных клеток усиливают разрушительные процессы в области базальной мембраны, что и приводит к образованию пузырей.

Участие эозинофилов в патогенезе пемфигоида подтверждается увеличением их количества - как в циркулирующей крови, так и в пузырьной жидкости, и в очагах поражения. У значительного количества больных эозинофильный спонгиоз в коже, прилегающей к очагу поражения, сочетается с инфильтрацией эозинофилами дермы и эозинофилией периферической крови.

КЛИНИКА БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

Различают два варианта пемфигоида – буллезный и рубцующийся (в некоторых литературных источниках - «рубцующий»).

Для *буллезного пемфигоида* (код по МКБ-10: L12.0) наиболее характерно поражение кожи. При относительно хорошем общем состоянии на эритематозном фоне или на фоне неизменной кожи появляются напряженные пузыри с серозным или геморрагическим содержимым. После вскрытия пузырей формируются эрозии, которые не увеличиваются и постепенно самопроизвольно эпителизируются.

Излюбленная локализация сыпи – нижние конечности, паховые складки и нижние отделы кожи живота. Иногда высыпания локализованы, но обычно в течение нескольких месяцев происходит генерализация. Процесс протекает хронически, с самопроизвольными, часто неполными ремиссиями.

Иногда дерматоз начинается с появления эритематозно-уртикарных элементов и везикул, но через несколько недель или месяцев начинают преобладать крупные пузыри (размером до 1,5-2,0 см).

Слизистая оболочка полости рта страдает редко. Поражение, как правило, не захватывает красной каймы губ.

Степень тяжести буллезного пемфигоида определяется по числу и скорости появления пузырных элементов. При тяжелом течении появляется более 10 пузырей в сутки на протяжении 3 дней подряд, при легком течении - 10 и менее пузырей в сутки.

Рубцующийся (рубцующий) пемфигоид (код по МКБ-10: L12.1) преимущественно поражает слизистые оболочки, главным образом полости рта. Небольшие субэпидермальные пузыри часто оставляют после себя рубцы. Женщины болеют вдвое чаще мужчин. Заболевание хронически прогрессирует при хорошем общем состоянии.

Описаны также поражения конъюнктивы, полости рта и носа, гортани, глотки, пищевода, уретры, вульвы, влагалища и ануса.

Поражение глаз начинается незаметно, медленно прогрессирующим отеком конъюнктивы, затем появляется гиперемия слизистой оболочки, сопровождающаяся жжением, болезненностью и светобоязнью. Даже в ранней стадии могут появляться небольшие спайки между конъюнктивой век и глазным яблоком или между слизистой оболочкой верхнего и нижнего века, иногда на конъюнктиве можно заметить маленькие эфемерные пузыри. Постепенно, вследствие рубцевания, верхний и нижний своды конъюнктивальной полости уменьшаются или полностью исчезают. Симблефарон ограничивает движения глазного яблока. Глазная щель сужается. Развиваются заворот век с последующим

трихиазом, помутнение и изъязвление роговой оболочки, прободение ее с выпадением радужной оболочки. Ксерозу и дегенерации роговицы способствует недостаточное смачивание ее слезной жидкостью вследствие облитерации выводных протоков добавочных слезных желез. Через много лет вся роговица покрывается светонепроницаемой оболочкой, напоминающей эпидермис, глаз приобретает вид «скульптурного», остается только воспроизведение света. Реже, через несколько лет, отечность конъюнктивы может спонтанно проходить при частично сохранившемся зрении. Оба глаза страдают не всегда, тяжесть поражения их не одинакова, а промежутки между обострениями могут достигать несколько лет.

Слизистая оболочка полости рта может поражаться первично. На внешне неизменном или гиперемизированном основании появляются напряженные пузыри размером от 0,2-0,4 до 1,0-1,5 см в диаметре с серозным, изредка геморрагическим содержимым. Эрозии, образующиеся после вскрытия пузырей, не имеют бахромки эпителия по краям, не склонны к периферическому росту, не кровоточат, поверхность их свободна от налета, они малоблезненны. Отек слизистой и саливация незначительны. Симптом Никольского отрицательный. Акантолитические клетки в мазках-отпечатках отсутствуют.

Рубцовые изменения во рту наблюдаются редко, обычно на мягком небе, язычке, миндалинах, между альвеолярными отростками и на слизистой оболочке щек. Язычок и миндалины могут разрушаться, иногда наблюдается небно-глоточный анкилоз. Согласно данным Н.Д. Шеклакова (1967), рубцово-спаечные и атрофические изменения на слизистой оболочке рта и глотки возникают в первые три года после начала болезни.

Красная кайма губ поражается крайне редко: в этих случаях сращения в углах рта могут значительно уменьшить размеры ротового отверстия. Наблюдаются симптомы хронического ринита: хроническое диффузное воспаление, ограниченные эрозии, атрофия и фиброзные сращения.

Вовлечение в процесс гортани или трахеи сопровождается охриплостью, хроническим воспалением слизистой оболочки, скоплением слизи, пузырями или эрозиями, реже – единичными сращениями. Описаны случаи стриктуры пищевода, при этом у больных затрудняется прохождение пищи, а рентгенологически определяется задержка бария в месте сужения, обычно в верхней части пищевода. При эзофагоскопии видны диффузное воспаление и отек слизистой оболочки, спазм и сужение просвета, в тяжелых случаях образуются перепончатые сращения, которые могут пересекать просвет, делить его на части. Вначале они мягкие, но позже становятся ригидными.

Описаны сращения между *glans penis* и препуциальным мешком; атрофии или спайки соседних участков слизистых оболочек вульвы, влагалища, ануса. Стенозы очень редки.

Пузыри на коже имеются у 1/3 больных. Обычно они единичные, но изредка может происходить генерализация. Пузыри, расположенные на конечностях, обычно напряженные и заживают без атрофии; а пузыри, локализованные на лице и волосистой части головы, возникают на фоне эритемы и через длительное время заживают гладкими атрофическими рубцами.

Общее состояние больных удовлетворительное, лихорадка отсутствует. Болезнь протекает хронически, постепенно распространяясь. Поражение глаз ослабляет зрение и может завершиться слепотой. Скопление слизи в трахее может вызвать бронхопневмонию, а стеноз пищевода – аспирационную пневмонию с летальным исходом.

ДИАГНОСТИКА БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

Диагноз буллезного и рубцующегося пемфигоида основывается на клинических и гистологических данных, а также результатах непрямого и прямого иммунофлюоресцентного исследования.

При *гистологическом исследовании* наиболее ранней особенностью пемфгоида является образование субэпидермальных микровакуолей. Их слияние приводит к образованию пузырей, отделяющих эпидермис от дермы, иногда вокруг пузырей сохраняются микровакуоли. Электронномикроскопически установлено, что пузыри возникают в прозрачной пластинке – зоне между базальной плазматической мембраной и базальной пластинкой. В дерме инфильтрат может быть двоякого вида: массивный и скудный. При массивном инфильтрате внутри и вокруг сосудов сконцентрированы нейтрофилы, эозинофилы и гистиоциты. Скудный инфильтрат представлен преимущественно мононуклеарными клетками, расположенными периваскулярно.

Нарастание воспалительных явлений в клинической картине дерматоза сопровождается увеличением количества эозинофилов и гранулоцитов не только в дерме, но и в содержимом пузырей.

Резюмируя результаты гистологического исследования пораженной и внешне не пораженной кожи больных пемфгоидом, можно сделать вывод, что на начальных этапах формирования пузыря эозинофилы и другие лейкоциты присутствуют в зоне дермоэпидермального соединения непосредственно под базальной мембраной. При этом в невоспаленной коже количество этих клеток незначительное, и они расположены диссеминированно, а в воспаленной - образуют мощные инфильтраты. В очагах первичными изменениями являются инфильтрация дермы эозинофилами и гистиоцитами.

При *иммуногистохимическом исследовании* биоптата выявляются IgG-антитела к белкам полудесмосом в виде линейных отложений в области базальной мембраны.

При *иммунофлюоресцентном исследовании* также обнаруживаются IgG, реже IgA-аутоантитела, фиксированные на местах образования пузырей в базальной мембране.

При исследовании сыворотки крови методом *ИФА* определяются аутоантитела к белкам ВР180 (чаще) и ВР230, причем их количество коррелирует с активностью заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

Буллезный пемфигоид необходимо дифференцировать от истинной акантолитической пузырьчатки и герпетиформного дерматита Дюринга (табл.4), буллезного варианта многоформной экссудативной эритемы, пемфигоидной формы красного плоского лишая. Рубцующийся пемфигоид дифференцируют также от афтозного стоматита, болезни Бехчета, синдрома Стивенса-Джонсона, рецидивирующего герпеса, десквамативного гингивита.

Буллезный вариант полиморфной экссудативной эритемы отличается от буллезного пемфигоида тем, что протекает остро, с недомоганием и выраженной лихорадкой, продолжается всего несколько недель. Гистологические изменения при этих дерматозах схожи, однако при проведении прямой иммунофлюоресценции IgG-аутоантитела не обнаруживаются.

Дифференцировать *пемфигоидную форму красного плоского лишая* помогает типичная клиническая картина последнего, течение дерматоза, отсутствие отложения иммуноглобулина в базальной мембране.

Синдром Стивенса-Джонсона встречается преимущественно у молодых лиц, чаще в весеннее или осеннее время, протекает остро, при тяжелом общем состоянии, с высокой температурой. Распознаванию помогают типичные для полиморфной экссудативной эритемы высыпания на коже, количество которых иногда небольшое.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика истинной акантолитической пузырчатки, герпетиформного дерматита Дюринга и буллезного пемфигоида

Показатели	Пузырчатка	Дерматит Дюринга	Буллезный пемфигоид
Возраст начала заболевания	Старше 40 лет	Детский, пожилой	Старше 60 лет
Первичная локализация	Слизистая полости рта	Кожа	Кожа, при рубцующемся пемфигоиде - слизистые
Характер высыпаний	Мономорфный	Выраженный полиморфизм	Мономорфный
Расположение пузырей	Изолированное	Сгруппированное	Группировка не характерна
Глубина залегания пузырей	Внутриэпидермально	Субэпидермально	Субэпидермально
Характер пузырей	Дряблые, ненапряженные, грушевидной формы	Напряженные	Напряженные
Фон окружающей кожи	На неизменной коже	На эритематозном или уртикарном основании	На неизменной коже или на фоне отеочной эритемы
Локализация на коже	Может быть везде	Разгибательные поверхности конечностей, лопатки, ягодицы	Нижние конечности, паховые складки
Поражение слизистой оболочки полости рта	Почти всегда	Редко	Часто
Симптом Никольского	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
Симптом Асбо-Хансена	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
Субъективные ощущения	Отсутствуют на коже, болезненность на слизистых	Выраженный зуд, жжение	Зуд в период свежих высыпаний
Клеточное содержимое пузырей	Акантолитические клетки	Эозинофилы	Лимфоциты, гистиоциты, эозинофилы

Размеры эрозий	Обширные, с тенденцией к увеличению	Небольшие	Крупные, без тенденции к увеличению
Тенденция к эпителизации эрозий	Отсутствует	Быстро самопроизвольно эпителизируются	Быстро самопроизвольно эпителизируются
Иммунологические признаки	Отложение IgG интраэпидермально	Отложение IgA в области верхушек сосочков дермы	Отложение IgG в базальной мембране
Проба Ядассона	Отрицательная	Положительная	Отрицательная
Основная группа препаратов	Кортикостероидные гормоны, постоянный прием поддерживающей дозы	Сульфоны	Кортикостероидные гормоны, временный прием поддерживающей дозы
Прогноз без лечения	Неблагоприятный, злокачественное течение с летальным исходом	Относительно благоприятный, кроме паранеопластического варианта течения	Относительно благоприятный, кроме паранеопластического варианта течения

ЛЕЧЕНИЕ БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА

Основным средством лечения больных буллезным пемфигоидом являются *кортикостероидные гормоны*. При легкой степени тяжести заболевания назначается местная терапия - крем или мазь *клобетазола дипропионат 0,05%* 1 раз в день на очаги поражения. Через 15 дней после наступления клинического эффекта (прекращение появления свежих высыпаний, исчезновение зуда, начало эпителизации эрозий) начинают постепенно уменьшать количество наносимого препарата.

При отсутствии эффекта от терапии топическими глюкокортикостероидами в течение 1-3 недель назначается системная гормональная терапия. *Преднизолон* назначается в дозировке 0,5 мг на кг массы тела в сутки до появления

клинического эффекта, после чего дозировка препарата снижается до 0,1 мг на кг массы тела в сутки. Длительность терапии составляет 4-12 месяцев.

При БП тяжелой степени сочетают назначение системных (преднизолон) и топических глюкокортикоидов (крем или мазь клобетазола дипропионат 0,05%). Преднизолон назначается в дозировке 0,5-0,75 мг на кг массы тела в сутки, с последующим снижением в течение 4-6 месяцев до поддерживающей дозировки 0,1 мг на кг массы тела в сутки. При длительности клинической ремиссии 3-6 месяцев лечение можно прекратить. В случае рецидива заболевания доза кортикостероидного препарата повышается до поддерживающего уровня.

Применяют также плазмаферез и цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат), самостоятельно или в сочетании с глюкокортикостероидами. *Плазмаферез* назначается в количестве 8 процедур в течение 4 недель в сочетании с преднизолоном перорально в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела. *Азатиоприн* назначается в суточной дозировке 2 мг на кг массы тела в течение 3-4 недель с сочетанием с преднизолоном в дозе 0,5 мг на кг массы тела в сутки.

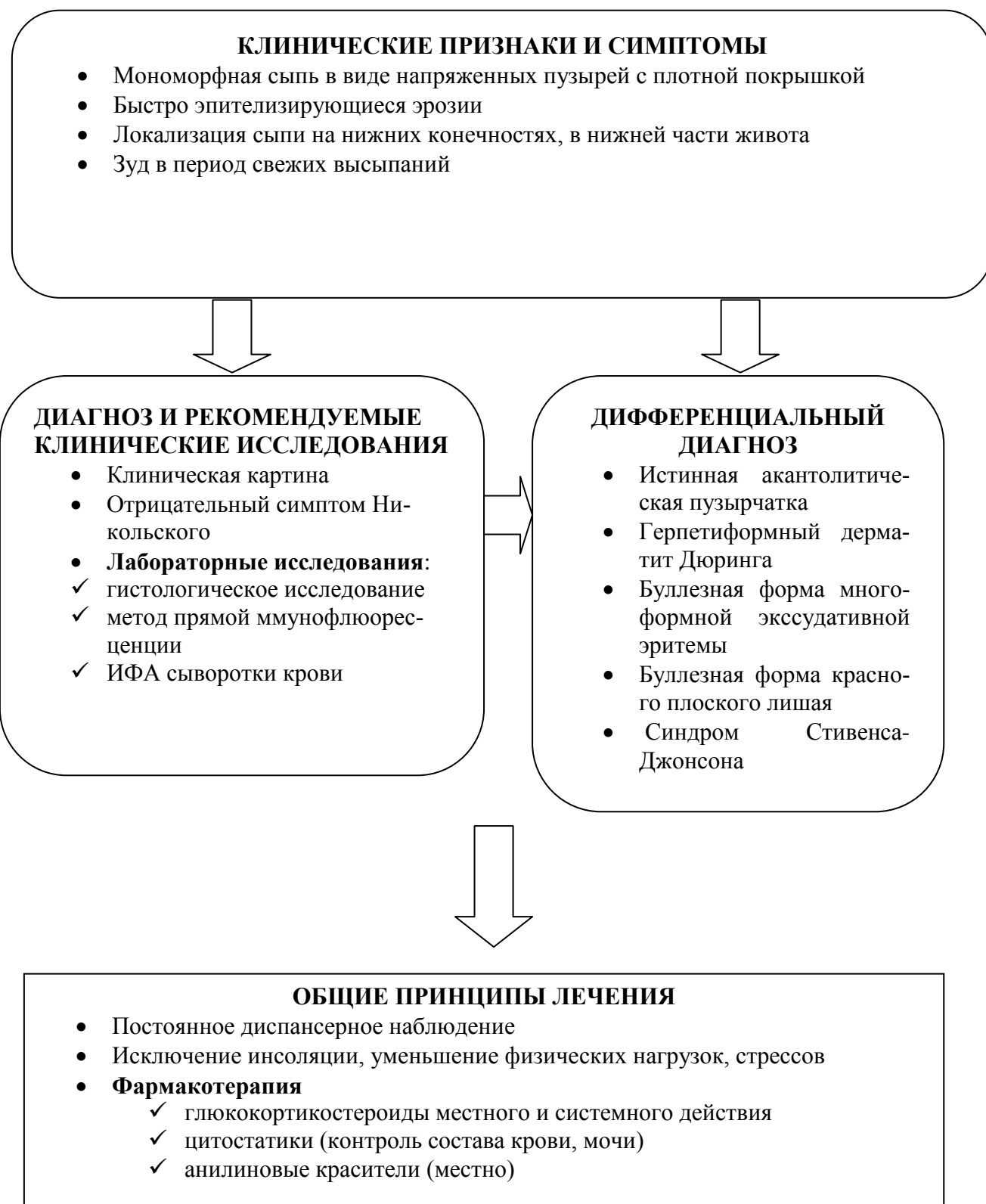
Также возможно назначение *метотрексата* по 5-15 мг в неделю перорально или внутримышечно; *циклофосфамида* по 50 мг в сутки перорально, а при недостаточной эффективности - по 100 мг в сутки.

Выявление у больных БП IgA-антител в базальной мембране или преимущественно нейтрофильного инфильтрата служит показанием к назначению *сульфоновых препаратов* по схемам, принятым при дерматите Дюринга.

Также проводится *местная терапия*, направленная на профилактику вторичной инфекции. Крупные пузыри вскрывают проколом и дренируют, сохраняя покрывку. Эрозивные очаги и кожу в окружности пузырей обрабатывают растворами антисептиков: 0,05-2% раствор хлоргексидина, 0,01% раствор мирамистина, 1% спиртовой раствор бриллиантового зеленого и т.п.

Прогноз при данном заболевании благоприятный, если исключен паранеопластический вариант течения болезни. *Алгоритм* ведения пациентов с буллезным пемфигоидом представлен на схеме 3.

СХЕМА 3. ПОЭТАПНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЕЗНЫМ ПЕМФИГОИДОМ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени диагностика и лечение буллезных дерматозов представляют собой одну из наиболее сложных задач дерматологии. В ее решении большое значение имеют: ранняя диагностика, назначение адекватной терапии и постоянное диспансерное наблюдение за данной категорией пациентов. Это, в свою очередь, приводит к более благоприятному течению и прогнозу заболевания.

Для осуществления наиболее ранней диагностики и успешного лечения буллезных дерматозов необходимо привлечь к этой задаче внимание не только дерматологов, но также и отоларингологов, стоматологов, инфекционистов, врачей общей практики, и вооружить их знанием клиники, дифференциальной диагностики и современных методов лечения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каков основной морфологический элемент сыпи при буллезных дерматозах?
2. Что такое акантолиз?
3. Какова возможная глубина залегания пузырей в коже?
4. Каковы варианты эволюции пузыря?
5. Какого характера экссудат может содержаться в пузыре?
6. Каков патогенетический механизм истинной акантолитической пузырчатки?
7. Какие клинические формы пемфигуса существуют?
8. Каковы клинические проявления вульгарной формы пузырчатки?
9. Какова первичная локализация высыпаний при пузырчатке?

10. Назовите и охарактеризуйте основные симптомы, характерные для пузырчатки.
11. Что такое цитологический метод Тцанка?
12. Какие патогистологические и иммунологические изменения обнаруживают при пузырчатке?
13. С какими заболеваниями следует дифференцировать истинную акантолитическую пузырчатку?
14. Каков основной метод лечения пузырчатки?
15. Приведите основные осложнения кортикостероидной терапии и методы их коррекции.
16. Какие современные препараты и методики предлагаются для лечения истинной акантолитической пузырчатки?
17. Как осуществляется подбор поддерживающей дозировки кортикостероидных гормонов?
18. Какие препараты используются для местной терапии при пузырчатке?
19. Какой основной патогенетический механизм лежит в основе герпетиформного дерматита Дюринга?
20. Какие продукты и препараты не переносят больные ГДД?
21. Какие морфологические элементы характерны для герпетиформного дерматита?
22. Каковы основные характеристики пузыря при дерматите Дюринга?
23. Какова локализация и расположение высыпаний при ГДД?
24. Какие клетки обнаруживают в содержимом пузырей при ГДД в результате цитологического исследования?
25. Какие патогистологические и иммунологические изменения обнаруживают при дерматите Дюринга?

26. Каковы принципы подхода к лечению герпетиформного дерматита?
27. Какие продукты необходимо исключать из диеты при ГДД?
28. Препараты какой группы являются базисными при терапии дерматита Дюринга?
29. Какие морфологические элементы характерны для буллезного пемфигоида?
30. Каковы основные характеристики пузыря при БП?
31. Какова локализация сыпей при пемфигоиде?
32. Какие клетки обнаруживают в содержимом пузырей при БП в результате цитологического исследования?
33. Какие патогистологические и иммунологические изменения обнаруживают при буллезном пемфигоиде?
34. Каковы принципы лечения буллезного пемфигоида?
35. Приведите основные дифференциально-диагностические отличия истинной акантолитической пузырчатки, герпетиформного дерматита Дюринга и буллезного пемфигоида.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ТЕРМИНОМ СИНДРОМ СЕНИР-АШЕРА ОБОЗНАЧАЕТСЯ

- а) листовидная пузырчатка
- б) эритематозная пузырчатка
- в) вульгарная пузырчатка
- г) вегетирующая пузырчатка
- д) герпетиформная пузырчатка

2. УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ ПУЗЫРЯ ПРИ ДИАСКОПИИ НАЗЫВАЕТСЯ

- а) симптомом Шеклакова
- б) симптомом Пospelова
- в) симптомом Никольского

- г) симптомом Асбо-Ганзена
- д) симптомом Пильнова

3. СИМПТОМ НИКОЛЬСКОГО ПАТОГНОМОНИЧЕН ДЛЯ

- а) герпетиформного дерматита Дюринга
- б) буллезного пемфигоида Лёвёра
- в) истинной акантолитической пузырчатки
- г) герпеса беременных
- д) многоформной экссудативной эритемы

4. ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА ХАРАКТЕРНО ДЛЯ

- а) листовидной пузырчатки
- б) вульгарной пузырчатки
- в) герпетиформной пузырчатки
- г) себорейной пузырчатки
- д) герпетиформного дерматита

5. АНТИТЕЛА ПРИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ ОТНОСЯТСЯ К

- а) Ig A
- б) Ig E
- в) Ig D
- г) Ig G
- д) Ig M

6. СЕБОРЕЙНАЯ ПУЗЫРЧАТКА ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ СОЧЕТАНИЕ ПРИЗНАКОВ

- а) пузырчатки и себорейного дерматита
- б) пузырчатки и красной волчанки
- в) пузырчатки и пиодермии
- г) пузырчатки и фотодерматита
- д) пузырчатки и герпетиформного дерматита

7. ВЫСЫПАНИЯ ПРИ ВЕГЕТИРУЮЩЕЙ ПУЗЫРЧАТКЕ ЛОКАЛИЗУЮТСЯ НА

- а) коже лица
- б) себорейных участках кожи
- в) коже волосистой части головы
- г) слизистых оболочках ротовой полости
- д) коже в области крупных складок

8. ПРИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ ОТМЕЧАЕТСЯ

- а) эозинофилия периферической крови
- б) положительная проба Ядассона
- в) наличие акантолитических клеток
- г) непереносимость глютенa
- д) наличие сильного зуда

9. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ПРИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ ЯВЛЯЮТСЯ

- а) цитостатики и антигистаминные препараты
- б) антибиотики и сульфаниламиды
- в) антималярийные средства и иммуномодуляторы
- г) кортикостероиды и цитостатики
- д) витамины и антидепрессанты

10. В АКТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПУЗЫРЧАТКЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ НАЗНАЧАЮТСЯ

- а) в низких дозах (20-30 мг преднизолона в сутки)
- б) в высоких дозах (80 и более мг преднизолона в сутки)
- в) в средних дозах (50-70 мг преднизолона в сутки)
- г) в виде пульс-терапии
- д) не назначаются

11. ПРИ КАКОМ БУЛЛЕЗНОМ ДЕРМАТОЗЕ ОБНАРУЖИВАЕТСЯ ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮТЕНУ?

- а) герпес беременных
- б) буллезный пемфигоид
- в) истинная акантолитическая пузырьчатка
- г) герпетиформный дерматит Дюринга
- д) многоформная экссудативная эритема\

12. У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИФОРМНЫМ ДЕРМАТИТОМ ДЮРИНГА ОТМЕЧАЕТСЯ ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ

- а) серы
- б) меди
- в) йода
- г) золота
- д) цинка

13. ДЛЯ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНО СОЧЕТАНИЕ С

- а) сахарным диабетом
- б) язвенным колитом

- в) целиакией
- г) хроническим гепатитом
- д) хроническим гастритом

14. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ ФЕНОМЕНОМ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА ЯВЛЯЕТСЯ

- а) отложение Ig A в шиповатом слое эпидермиса
- б) отложение Ig A на вершущках дермальных сосочков
- в) отложение Ig M в базальной мембране эпидермиса
- г) отложение Ig G в зернистом слое эпидермиса
- д) повышенный уровень Ig E в сыворотке крови

15. БАЗИСНОЙ ТЕРАПИЕЙ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА ЯВЛЯЮТСЯ

- а) антигистаминные препараты
- б) глюкокортикостероиды
- в) антибиотики
- г) сульфоновые препараты
- д) цитостатики

16. ПРИ ПЕМФИГОИДЕ ЛЕВЕРА ПУЗЫРИ ЛОКАЛИЗУЮТСЯ

- а) субэпидермально
- б) субкорнеально
- в) интраэпидермально
- г) внутри базальной мембраны
- д) под базальной мембраной

17. ВЫСЫПАНИЯ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ПЕМФИГОИДЕ РАСПОЛАГАЮТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА

- а) лице
- б) нижних конечностях
- в) туловище
- г) волосистой части головы
- д) себорейных участка

18. БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД МОЖЕТ БЫТЬ МАРКЕРОМ

- а) целиакии
- б) сахарного диабета
- в) лекарственной болезни
- г) гипертонической болезни
- д) опухолей внутренних органов

19. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ ФЕНОМЕНОМ ПЕМФИГОИДА ЯВЛЯЕТСЯ

- а) отложение Ig G вдоль базальной мембраны
- б) снижение количества Т-лимфоцитов
- в) отложение Ig G в шиповатом слое
- г) повышенный уровень Ig E
- д) отложение Ig A вдоль базальной мембраны

20. ОСНОВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА ЯВЛЯЮТСЯ

- а) антималярийные средства
- б) кортикостероиды
- в) антибиотики
- г) сульфоны
- д) сульфаниламиды

21. КАКОЙ ИЗ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ В ДЕТСКОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ?

- а) вульгарная пузырчатка
- б) герпетиформная пузырчатка
- в) герпетиформный дерматит
- г) буллезный пемфигоид
- д) рубцующийся пемфигоид

22. ПОВЕРХНОСТНЫЕ ПУЗЫРИ С ТОНКОЙ, ДРЯБЛОЙ ПОКРЫШКОЙ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ

- а) истинной акантолитической пузырчатки
- б) герпетиформного дерматита Дюринга
- в) буллезного пемфигоида Левера
- г) герпеса беременных
- д) многоформной экссудативной эритемы

23. ТЕНДЕНЦИЯ К САМОПРОИЗВОЛЬНОЙ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ЭРОЗИЙ ОТСУТСТВУЕТ ПРИ

- а) истинной акантолитической пузырчатке
- б) герпетиформном дерматите Дюринга
- в) буллезном пемфигоиде Левера
- г) герпесе беременных
- д) многоформной экссудативной эритеме

24. СГРУППИРОВАННОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ ВЫСЫПАНИЙ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ

- а) вульгарной пузырчатки

- б) герпетиформного дерматита
- в) буллезного пемфигоида
- г) рубцующегося пемфигоида
- д) листовидной пузырчатки

25. ПОЖИЗНЕННАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ГРУППЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПОКАЗАНА ПРИ

- а) истинной акантолитической пузырчатке
- б) герпетиформном дерматите Дюринга
- в) буллезном пемфигоиде Левера
- г) герпесе беременных
- д) многоформной экссудативной эритеме

26. ПОЖИЗНЕННОЕ СОБЛЮДЕНИЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ ПОКАЗАНО ПРИ

- а) истинной акантолитической пузырчатке
- б) герпетиформном дерматите Дюринга
- в) буллезном пемфигоиде Левера
- г) герпесе беременных
- д) многоформной экссудативной эритеме

27. НАИБОЛЕЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ

- а) истинной акантолитической пузырчатке
- б) герпетиформном дерматите Дюринга
- в) буллезном пемфигоиде Левера
- г) герпесе беременных
- д) многоформной экссудативной эритеме

28. ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ОБЯЗАТЕЛЬНО НАЗНАЧАЮТСЯ ПРИ

- а) истинной акантолитической пузырчатке
- б) герпетиформном дерматите Дюринга
- в) буллезном пемфигоиде Левера
- г) герпесе беременных
- д) многоформной экссудативной эритеме

29. ВРЕМЕННАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ГРУППЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПОКАЗАНА ПРИ

- а) вульгарной пузырчатке
- б) листовидной пузырчатке
- в) герпетиформном дерматите
- г) герпесе беременных

д) буллезном пемфигоиде

30. ПОЛИМОРФИЗМ ВЫСЫПАНИЙ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО
ОТМЕЧАЕТСЯ ПРИ

- а) вульгарной пузырчатке
- б) листовидной пузырчатке
- в) герпетиформном дерматите
- г) буллезном пемфигоиде
- д) рубцующемся пемфигоиде

Эталоны ответов:

1б; 2г; 3в; 4б; 5г; 6б; 7д; 8в; 9г; 10б; 11г; 12в; 13в; 14б; 15г; 16г; 17б; 18д;
19а; 20б; 21в; 22а; 23а; 24б; 25а; 26б; 27а; 28в; 29д; 30в

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. *Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные* // М., 2001.-С. 87-102.
2. *Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем: Учеб. пособие* //Под ред. Ю.С.Бутова. - Москва. – 2002. – С. 196-208
3. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. *Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки* // Вестн. дерматол. и венерол. - 2014. - №4. - С. 19 -27
4. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. и др. *К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки* // Вестн. дерматол. и венерол. - 2014. - №6. - С. 121 - 130
5. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. *Применение клинико-диагностических индексов в оценке тяжести пузырчатки (сравнительный анализ)* // Вестн. дерматол. и венерол. - 2016. - №3. - С. 36 - 45
6. Лыкова С.Г. *Морфогенез и клинические особенности истинной акантолитической пузырчатки в современных условиях и некоторые аспекты дифференциальной диагностики буллезных дерматозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* - Новосибирск, 1991. - С. 33
7. Матушевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А. и др. *Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде* // Вест. дерматол. - 1995. - №5. - С. 28 - 33
8. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. *Аутоиммунная пузырчатка: от истоков развития до наших дней.* // Екатеринбург: Издательские решения, 2016. – С. 312
9. Махнева Н.В., Теплюк Н.П. *Истинная IgG-зависимая пузырчатка: основные принципы диагностики и лечения.* // Учебное пособие. Издательский дом Академии Естествознания. М. - 2017. - С. 37

10. Мэшфорд М.Л., Фишер Г., Маркс Р., Квирк С., Роуз А., Синклер Р. и др. *Дерматология: справочник практикующего врача*. Пер.с англ. М.: Литтерра; 2005.
11. Невозинская З.А., Денисова Е.В., Сакания Л.Р. и др. *Герпетиформный дерматит Дюринга: в помощь практикующему врачу*. // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). 2016; 1: 16–17.
12. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П. и соавт. *Терапевтическая тактика при стероидрезистентной вульгарной пузырчатке* // Рос. ж. кож. и венерич. болезней. – 2003. - №2.- С. 11-15
13. *Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем* // Руководство для практикующих врачей. - Москва. – 2005. С. 277-296
14. Рувинская Г.Р., Силантьева Е.Н., Анохина А.В. Необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению изолированного поражения слизистой оболочки рта при герпетиформном дерматите Дюринга. - Российский стоматологический журнал. 2020. Т. 24. № 2. С. 99-103.
15. Самсонов В.А., Резайкина А.В., Матушевская Е.В. и др. *Кортикостероиды пролонгированного действия в терапии больных истинной пузырчаткой*. // Метод. рек. – Москва. – 1998. - С. 13
16. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., ред. *Клиническая дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. т.2: С. 277-329
17. Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Алленова А.С., Лепехова А.А. *К вопросу о классификации буллезных дерматозов* // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т.18. - №2. - С.11 – 14
18. Уманская Л.А., Маковецкая О.Д. Клиническая характеристика больных с буллезными дерматозами. - Forcipe. 2021. Т. 4. № S1. С. 289.
19. Уфимцева М.А., Изможерова Н.В., Гурковская Е.П., Бочкарев Ю.М. Особенности полиморбидной патологии у больных с аутоиммунными

- буллезными дерматозами. - Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19. № 4. С. 167-173.
20. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - С. 768
21. Филиппова Ю.А., Бабаджанова Г.Ю. IG-A зависимая пузырчатка: особенности клиники, диагностики и лечения.- *Инновации. Наука. Образование.* 2021. № 34. С. 3140-3152.
22. Amagai M. *Towards a better understanding of pemphigus autoimmunity* // Brit. J. of Dermatology. – 2000. – V.143. – Iss. 2. – P. 237 - 239
23. Arteaga L.A., Prisayanh P.S., Warren S.J., et al. *A subset of pemphigus foliaceus patients exhibits pathogenic autoantibodies against both desmoglein-1 and desmoglein-3* // J. Invest. Dermatol. – 2002. - Vol. 118. – Iss.5. – P.806-811
24. Bystryn J.C. *Adjuvant therapy of pemphigus* // Arch. Dermatol. - 1994. - Vol. 120. - P. 203-212
25. Bystryn J.C., Jiao D., Natow S. *Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin.* // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – Iss.3. – P.358-363
26. Chams-Davatchi C., Nonahal Azar R., Daneshpazooch M. *Open trial of mycophenolate mofetil in the treatment of resistant pemphigus vulgaris* // Ann. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 129. – P. 23-25
27. Ellebrecht C.T., Payne A.S. *Setting the target for pemphigus vulgaris therapy.* // JCI Insight (2017) 2(5):e92021.10.1172/jci.insight.92021
28. Fellner M.J., Sapadin A.N. *Current therapy of pemphigus vulgaris.*// J. Med. - 2001. – Vol. 68, №4-5. – P. 268-78.
29. Harman K.E., Gratian M.J., Seed P.T. et al. *Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to*

- the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3* // Clin. Exp. Dermatol. – 2000. - Vol.25 – Iss.3. – P. 236-240
30. Kitajima Y. *Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus.* // Arch. Dermatol. Res. – 2003. - Vol. 295. – P.17-23
31. Harman K.E., Albert S., Black M.M. *Guidelines for the management of pemphigus vulgaris* // Br. J. Dermatol. – 2003. - Vol.149. – P. 926-937
32. Rose C, Brocker E.B., Zillikens D. *Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring.* // J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8:265–270

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БД - буллезные дерматозы

БП – буллезный пемфигоид

ГДД - герпетиформный дерматит Дюринга

ГКС - глюкокортикостероиды

ИАП – истинная акантолитическая пузырьчатка

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

DSG, ДСГ – десмоглеин

Ig - иммуноглобулин

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	4
Классификация буллезных дерматозов.....	5
Истинная акантолитическая пузырчатка.....	9
Этиология и патогенез истинной акантолитической пузырчатки	10
Современные эпидемиологические особенности истинной акантолитической пузырчатки.....	13
Клинические формы и стадии истинной акантолитической пузырчатки..	15
Стадии ИАП.....	15
Вульгарная форма ИАП.....	18
Вегетирующая форма ИАП.....	20
Листовидная форма ИАП.....	22
Бразильская пузырчатка.....	22
Эритематозная (себорейная) форма ИАП.....	23
Герпетиформная пузырчатка.....	25
Паранеопластическая пузырчатка.....	25
Лекарственно-индуцированная пузырчатка.....	26
IgA-зависимая пузырчатка.....	26
Методы диагностики истинной акантолитической пузырчатки.....	27
Дифференциальная диагностика ИАП.....	31
Лечение истинной акантолитической пузырчатки.....	32
Схема поэтапного ведения пациентов с ИАП.....	47
Герпетиформный дерматит Дюринга.....	48
Этиопатогенез герпетиформного дерматита Дюринга.....	49
Клиника герпетиформного дерматита Дюринга.....	50
Методы диагностики герпетиформного дерматита Дюринга.....	52

Дифференциальный диагноз.....	54
Лечение герпетиформного дерматита Дюринга.....	55
Схема поэтапного ведения пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга.....	57
Буллезный пемфигоид.....	58
Этиопатогенез буллезного пемфигоида.....	59
Клиника буллезного пемфигоида.....	59
Диагностика буллезного пемфигоида.....	62
Дифференциальная диагностика буллезного пемфигоида.....	64
Дифференциальная диагностика истинной акантолитической пузырьчатки, герпетиформного дерматита Дюринга и буллезного пемфигоида.....	65
Лечение буллезного пемфигоида.....	66
Схема поэтапного ведения пациентов с буллезным пемфигоидом.....	68
Заключение.....	69
Контрольные вопросы.....	69
Тестовые задания для самоконтроля.....	71
Список литературы.....	78
Список сокращений.....	81