

A CASE OF A COMMON FORM OF VULGAR PEMPHIGUS IN A SICK WOMAN

ZOKIROV SH.K.

Andijan State Medical Institute

Department of Dermatovenerology

SUMMARY: The development of pemphigus in a 65-years old woman with obliterated onset of the disease, possibly, proved to be the cause of the late diagnostics, and resulted into untimely initiated therapy. Positive result was achieved after the correct interpretation of clinical and morphological findings and complex therapy.

Keywords: True true pemphigus, acantholysis, Tzanka cells, acantholytic cells.

РЕЗЮМЕ: Развитие пузырчатки у женщины в возрасте 65 лет со стертым дебютом заболевания, возможно, и явилось причиной поздней диагностики, а следовательно, несвоевременно начатой терапии. После правильной интерпретации клинических и морфологических данных и проведенной комплексной терапии удалось добиться положительного результата.

Ключевые слова: Истинная истинная пузырчатка, акантолизис, клетки Тцанка, акантолитические клетки.

ХУЛОСА: Kasallikning yo'q bo'lib ketishi bilan 65 yoshli ayolda pemfigus rivojlanishi, ehtimol kech tashxis qo'yish uchun sabab bo'lgan va shu sababli terapiyani o'z vaqtida boshlamagan. Klinik va morfologik ma'lumotlar va kompleks terapiyani to'g'ri talqin qilishdan so'ng ijobiy natijaga erishildi.

Калит сўзлар: чин пўрсилдок, акантолизис, Тцанк хужайралари, акантолитик хужайралар.

Истинная пузырчатка является одним из самых тяжелых заболеваний. На ее долю приходится от 0,7 до 1% всех дерматологических заболеваний [1, 4]. По данным Андижанского областного кожно-венерологического диспансера города Андижана за 2020 год, на стационарном лечении находилось всего 15 больных с пузырчаткой. Пузырчатка может встречаться в любом возрасте. Чаще всего болеют женщины после 50 лет, в последние годы участились случаи заболевания молодых людей от 18 до 35 лет. Наиболее тяжелое течение отмечается в возрасте от 30 до 45 лет [1, 4]. Пузырчатка (акантолитическая, или истинная пузырчатка) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся появлением внутриэпидермальных пузырей на видимо неизменной коже или на слизистых оболочках. Характерной морфологической основой являются супрабазальные пузыри с акантолизом [4, 8, 9].

Этиология пузырчатки до сих пор остается неизвестной [1]. В настоящее время признана ведущей роль аутоиммунных процессов, развивающихся в ответ на изменение антигенной структуры клеток эпидермиса под воздействием различных повреждающих агентов. Нарушение клеток возможно в результате химических,

физических, биологических факторов [4]. Было установлено, что при пузырчатке аутоантитела направлены против поверхностных структур клеток эпидермиса - кератиноцитов. Связывание аутоантител (пемфигусных - IgG) с гликопротеидами клеточных мембран (пемфигус - антигенами) кератиноцитов приводит к акантолизу - нарушению адгезии между клетками и образованию пузырей. Показано, что в этот процесс не вовлечены система комплемента и воспалительные клетки, хотя присутствие комплемента усиливает патогенность аутоантител, а попадание инфекции в места повреждения кожи приводит к присоединению воспалительного процесса, что отягощает состояние больного [7].

Факторами риска развития истинной пузырчатки могут явиться различные экзогенные и эндогенные факторы (в т. ч. генетическая предрасположенность). Показано, что полиморфизм HLA-DR и HLA-DQ является основой генетической предрасположенности к пузырчатке (и другим аутоиммунным заболеваниям) [4, 7].

Различают четыре клинические формы истинной пузырчатки: вульгарную (обыкновенную), вегетирующую, листовидную и эритематозную (себорейную). Все клинические разновидности характеризуются длительным хроническим волнообразным течением, приводящим в отсутствие лечения к нарушению общего состояния пациентов. Наиболее часто встречается вульгарная пузырчатка (до 80% всех случаев) [4].

Более чем в 50% случаев заболевание начинается с поражения слизистых оболочек полости рта и зева. Возникающие на неизменных слизистых оболочках небольшие дряблые пузыри с серозным содержимым, вначале единичные или немногочисленные, могут располагаться на любом участке. Со временем их количество нарастает. Пузыри быстро (в течение 1-2 дней) вскрываются, образуя мокнущие болезненные эрозии с ярко-красным дном или покрытые белесоватым налетом эрозии, окаймленные по периферии обрывками беловатого эпителия. При дальнейшем нарастании процесса эрозии становятся многочисленными, увеличиваются в размерах и, сливаясь между собой, образуют очаги фестончатых очертаний. Пациентов беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерный признак - гиперсаливация и специфический гнилостный запах изо рта. При поражении гортани и глотки голос может быть хриплым. Долгое время пациенты наблюдаются у стоматологов или ЛОР - врачей по поводу стоматита, гингивита, ринита, ларингита и др. Поражение слизистых оболочек может оставаться изолированным от нескольких дней до 3 - 6 мес. и более, а затем в процесс вовлекается кожа туловища, конечностей, волосистой части головы.

Поражение кожи начинается с появления единичных пузырей, затем их количество увеличивается. Пузыри располагаются на неизменном, реже на эритематозном фоне. Имеют небольшие размеры, напряженную покрывку и серозное содержимое. Через несколько дней некоторые пузыри на коже подсыхают в желтоватые корки, или при разрыве покрывки могут обнажаться ярко-красные эрозии, отделяющие густой экссудат. Эрозии на этом этапе заболевания малоблезненны и быстро эпителизируются. Общее состояние больных остается удовлетворительным. На смену высыпаниям, подвергшимся регрессу, появляются новые высыпания. Эта начальная фаза может продолжаться от 2 - 3 недель до нескольких месяцев или даже лет. Затем

наступает генерализация процесса, отличающаяся быстрым распространением высыпаний по кожному покрову и переходом на слизистые оболочки полости рта и гениталий, если они не были поражены ранее. Пузыри в результате эксцентрического роста за счет отслаивания верхних слоев эпидермиса увеличиваются в размерах, покрывка становится дряблой, а содержимое – мутным или гнойным. Под тяжестью экссудата крупные пузыри могут принимать грушевидную форму («синдром груши» Н.Д. Шеклакова). Пузыри самопроизвольно вскрываются с образованием обширных эрозированных участков кожи.

Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко - розового цвета с блестящей влажной поверхностью. Особенность эрозий - тенденция к периферическому росту, при этом возможны генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшение общего состояния, присоединение вторичной инфекции, развитие интоксикации и в отсутствие лечения - смертельный исход [1 - 5].

Важным диагностическим признаком вульгарной пузырчатки является симптом Никольского: отслойка внешне неизмененного эпидермиса при надавливании на его поверхность вблизи пузыря или даже на видимо здоровой коже вдали от очага поражения [1]. Выделяются три варианта симптома Никольского, позволяющие оценить распространенность акантолиза. В первом случае при потягивании покрывки лопнувшего пузыря эпидермис отслаивается дальше его границ. При втором варианте верхний слой эпидермиса отслаивается, и образуется эрозивная поверхность, если потереть здоровую кожу между двумя пузырями. Появление эрозии после потирания здоровой кожи в месте, возле которого буллезные элементы отсутствуют, свидетельствуют о наличии третьего варианта симптома Никольского [5]. Модификацией симптома Никольского является феномен Асбо - Хансена: давление пальцем на покрывку невскрывшегося пузыря увеличивает его площадь за счет дальнейшего расслоения акантолитически измененного эпидермиса пузырьной жидкостью. В начальной фазе вульгарной пузырчатки симптом Никольского выявляется далеко не всегда, да и то лишь в виде краевого. При генерализации процесса он положителен у всех больных во всех модификациях [3].

Диагностика истинной пузырчатки основывается на совокупности результатов клинического, цитологического, гистологического и иммунологического обследования. Учитывают клиническую картину заболевания, наличие положительного симптома Никольского и его модификации, феномена «груши», описанного Н.Д. Шеклаковым, в основе которых лежит явление акантолиза. При цитологическом исследовании выявляют акантолитические клетки (клетки Тцанка) в мазках - отпечатках с эрозий и пузырей после окраски по методу Романовского - Гимзы (тест Тцанка). Наличие клеток Тцанка в пузырях является не патогномоничным, но очень важным диагностическим признаком заболевания.

Гистологическое исследование позволяет обнаружить внутриэпидермальное расположение щелей и пузырей [1, 4]. Необходимым условием квалифицированной постановки диагноза истинной пузырчатки является проведение иммунофлуоресцентного исследования. Посредством не прямой иммунофлуоресценции выявляют антитела против компонентов эпидермиса при обработке люминесцирующей анти - IgG - сывороткой человека. Посредством прямой

иммунофлуоресценции в срезах кожи выявляют антитела типа IgG, локализующиеся в межклеточных промежутках шиповидного слоя эпидермиса [1]. Определенную вспомогательную роль играют лабораторные данные (анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ, протеинурия, гипоальбуминемия, снижение выделения натрия с мочой и др.), позволяющие оценить степень тяжести процесса [3]. Дифференциальный диагноз проводят с буллезным пемфигоидом Левера, герпетиформным дерматитом Дюринга, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро - Хейли - Хейли, красной волчанкой, себорейным дерматитом, синдромом Лайелла, хронической вегетирующей пиодермией [4].

Лечение истинной пузырчатки до настоящего времени вызывает большие затруднения. Поскольку основные звенья патогенеза трактуются с позиций аутоиммунной патологии, все существующие терапевтические мероприятия сводятся к иммуносупрессивным воздействиям на аутоаллергические процессы посредством использования кортикостероидных и цитостатических препаратов [1].

Введение кортикостероидов в практику лечения пузырчатки снизило смертность среди больных с 90 до 10% [7]. Пузырчатка является одним из немногих заболеваний, при которых назначение кортикостероидов производится по жизненным показаниям, а существующие противопоказания в этих случаях становятся относительными. Положительный эффект глюкокортикоидов объясняется прежде всего блокадой ключевых этапов биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, исключением афферентной фазы иммуногенеза, уменьшением лимфоидных органов, разрушением средних и малых лимфоцитов тимуса, угнетением образования иммунных комплексов. Считается также, что кортикостероиды оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом и ингибируют синтез аутоантител [1]. Обычно наиболее тяжело протекают вульгарная и листовидная пузырчатка, поэтому при этих клинических формах назначаются наиболее высокие дозы глюкокортикостероидов (от 60 - 100 до 150 - 300 мг/сутки преднизолона) [1,4]. Дозу преднизолона подбирают с учетом распространенности высыпаний и тяжести заболевания. Она должна составлять не менее 1 мг/кг/сутки. Суточную дозу распределяют таким образом, чтобы 2/3 приходилось на ранние утренние часы (желательно после еды), а 1/3 - после полудня (12 - 13 ч). При особенно тяжелом состоянии больного назначают более высокие дозы преднизолона - до 300 мг/сутки [4]. При высоких дозах прием преднизолона можно частично заменить его парентеральным введением или введением бетаметазона (возможно применение пролонгированных форм 1 раз в 7 - 10 суток). Длительное применение кортикостероидных препаратов приводит к развитию серьезных осложнений и побочных явлений, а при быстрой их отмене возникает так называемый синдром отмены, и заболевание рецидивирует. Поэтому необходимо проводить коррекцию и профилактику побочных явлений, вызванных длительным приемом глюкокортикостероидов. С целью профилактики синдрома отмены прекращать прием препаратов или снижать их суточную дозу рекомендуют осторожно и постепенно. Первоначально снижение дозы глюкокортикостероидов возможно на $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ от максимальной начальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий), который наступает обычно через 2 - 3, иногда через 4 недели. Затем доза преднизолона постепенно, медленно, в течение нескольких месяцев, снижается до поддерживающей. Суточную дозу гормона постепенно снижают, примерно 1 раз в 4 -

5 дней на 2,5 - 5 мг преднизолона до тех пор, пока не будет достигнута минимальная поддерживающая эффективная доза кортикостероида, введение которой обеспечивает ремиссию заболевания.

В дальнейшем поддерживающую дозу кортикостероидов советуют вводить попеременно. Однако периодически (каждые 4 - 6 мес.) ее следует уменьшать на 2,5 мг эквивалента преднизолона.

Таким образом, снижая поддерживающую дозу, можно уменьшить количество вводимого гормона в 3 - 4 раза по сравнению с первоначальной поддерживающей дозой. Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг/сутки. Обычно больные пузырчаткой пожизненно получают глюкокортикостероиды, иногда от их применения удается отказаться [1, 4].

Добавление к терапии препаратов второй линии показано для увеличения эффекта от лечения, уменьшения побочных эффектов кортикостероидов, а также для предупреждения рецидивов при их постепенной отмене. Адъювантная терапия включает азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолатамофетил, внутривенное введение иммуноглобулина и дапсона [9]. Комбинированное применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов с кортикостероидами позволяет в более короткие сроки и при меньших суточных дозах кортикостероидов добиться хороших терапевтических результатов. Цитостатическими свойствами обладают многие препараты, например алкилирующие вещества и антиметаболиты. Из алкилирующих средства при лечении пузырчатки наиболее широко используется циклофосфамид. Этот препарат способен вступать в реакции алкилирования с некоторыми группами белков и нуклеиновых кислот клетки, угнетать различные ферментные системы и резко нарушать жизнедеятельность клеток, прежде всего высокоактивных и лимфоидных. Антиметаболиты, к которым относятся антагонисты пуриновых оснований (азатиоприн) и антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), напоминая по структуре естественные метаболиты клетки и, конкурируя с ними, нарушают внутриклеточный метаболизм. Следствием этого является накопление токсичных для клеток веществ, приводящее к гибели клеток, в первую очередь активно пролиферирующих. Азатиоприн назначают в дозе 1,5 - 2 мг/кг/сутки в 2 - 4 приема в комбинации со стероидами. Метотрексат вводят в/м 10 - 20 мг (при хорошей переносимости до 25 - 30 мг) 1 раз в неделю (на курс 3 - 5 - 8 инъекций). Циклофосфамид применяют внутрь 100 - 200 мг/сутки длительность терапии определяют индивидуально. В процессе лечения необходим контроль анализов крови (общего и биохимического) и мочи. При недостаточной терапевтической эффективности глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний к применению цитостатиков назначают иммунодепрессанты. Циклоспорин А для лечения больных истинной пузырчаткой применяют в комплексе с кортикостероидными препаратами, причем суточная доза кортикостероидов при этом уменьшается в 3 - 4 раза и соответствует 25 - 50 мг преднизолона. Суточная доза циклоспорина-А в комплексной терапии больных истинной пузырчаткой в стадии обострения не должна превышать 5 мг на 1 кг массы тела больного и в среднем составляет 3 - 5 мг/кг/сутки. При этом учитывают клиническую картину, тяжесть и распространенность заболевания, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний. Первые 2 дня для оценки переносимости

препарата циклоспорин-А назначают в половинной дозе, в последующем суточную дозу разделяют на 2 приема - утром и вечером с интервалом 12 ч. Суточную дозу циклоспорина-А начинают уменьшать после интенсивной эпителизации имеющихся эрозий. Обычно ударную дозу принимают в среднем в течение 14 - 20 дней с последующим постепенным снижением суточной дозы препарата до 2–2,5 мг на 1 кг массы тела больного. Полное очищение кожных покровов не должно считаться окончательной целью лечения. После достижения ремиссии больному и далее следует принимать минимальную эффективную поддерживающую дозу циклоспорина-А, которая должна подбираться индивидуально. В такой дозировке препарат можно длительно (2 - 4 мес.) использовать в качестве поддерживающей терапии. В настоящее время лечение иммуносупрессантами не считается общепризнанным [1, 4].

Местно применяют анилиновые красители, кортикостероидные кремы с антибактериальным или антимикотическим компонентом и аэрозоли [3]. Для дополнительного лечения пузырчатки успешно применяют методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез) [1,6].

Несмотря на успехи отечественных и зарубежных исследователей в уточнении механизмов патогенеза и совершенствования методов лечения больных истинной пузырчаткой, проблема пузырчатки остается актуальной и обусловлена тяжестью заболевания, его неизлечимостью и потенциальной летальностью [1].

Нами представлен клинический случай, демонстрирующий трудности дифференциально - диагностического поиска при постановке диагноза «пузырчатка».

Больная М.Ё., 1956 года рождения, болена с лета 2019 года, когда впервые у больной появились высыпания на коже волосистой части головы. Лечилась самостоятельно, применяла мази с антибиотиками без эффекта. В сентябре 2020 года началось обострение кожного процесса. Высыпания распространились на лицо и туловище. В течение 2 недель процесс на коже распространился значительно: появились элементы на груди, спине, верхних конечностях. На волосистой части головы отмечалось серозно-гнойное отделяемое, и эрозии приняли сливной характер. С учётом изменения клинической картины была направлена на кафедру дерматовенерологии Андиганского Государственного медицинского института с диагнозом «вульгарная пузырчатка». В результате обследования в 2-ом кожном отделении Андиганского Областного кожно – венерологического диспансера данный диагноз клинически и лабораторно подтвердился.

Из анамнеза известно, что больная в 2015 году пренесла мелкоочаговый инфаркт миокарда. Страдает хроническим бронхитом. При осмотре был выявлен распространенный патологический процесс. На коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища и верхних конечностей располагались множественные эрозии ярко-красного цвета с серозным и серозно-гнойным отделяемым. Часть эрозий были покрыты плотными корками серо-желтого цвета (рис. 1 - 3). На эритематозном фоне располагались пузыри различных размеров с дряблой крышкой и мутным содержимым. Симптом Никольского положительный.

При лабораторном обследовании в мазках-отпечатках с пузырькой на предплечьях обнаружены единичные акантолитические клетки в препарате с грубыми ядрами. Выявлены клетки эпителия с признаками атипии (увеличенные грубые ядра,

двухядерные клетки) до 8 - 10 - 12 в поле зрения. При бактериологическом исследовании отделяемого с эрозий был выделен стафилококк. По данным патоморфологического исследования выявлена морфологическая картина пузырчатки - в эпидермисе обнаружен пузырь с серозной жидкостью и акантолитическими кистами с гнойным воспалением по периферии. При пересмотре препаратов в онкодиспансере морфологическая картина пузырчатки подтвердилась и опухолевого роста обнаружено не было. Общеклиническое исследование показало повышение СОЭ и резко положительный С-реактивный белок. При фиброгастродуоденоскопии выявлены эрозивный антрум - гастрит, эрозивно-язвенный бульбит и дуоденит. Обнаружены мелкие (до 0,2 см) острые язвы луковицы и верхнегоризонтальной части луковицы.

С учетом генерализованного процесса кожного поражения было назначено парентеральное введение преднизолона в дозе 90 мг с постепенным переходом на пероральный прием препарата в дозе 30 мг. Также получал дезинтоксикационную, антибактериальную и противогрибковую системную терапию и местное лечение с использованием антисептиков и противовоспалительных средств. По причине наличия эрозивного гастрита, эрозивно-язвенного бульбита, а также из-за приема преднизолона больной проводилась антисекреторная терапия. На фоне проводимой терапии в течение 3 недель отмечалась положительная динамика. На коже волосистой части головы, шеи, груди, спины эрозии полностью эпителизировались, корочки отпали (рис. 4). Больная выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями по снижению дозы преднизолона на 1/4 таблетки в 7 - 10 дней под контролем дерматовенеролога по месту жительства.



Фото больной Ё.М., 65 лет.

Диагноз: Вульгарная пузырчатка (до лечения)

Развитие пузырчатки у женщины в возрасте 65 лет со стертым дебютом заболевания, возможно, и явилось причиной поздней диагностики, а следовательно, несвоевременно начатой терапии. После правильной интерпретации клинических и морфологических данных и проведенной комплексной терапии удалось добиться положительного результата.



Фото больной Ё.М., 65 лет.

Диагноз: Вульгарная пузырчатка (после лечения)

Используемая литература

1. Матушевская Е.В. Пемфигус // Русский медицинский журнал. 1997. № 11.
2. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Алчангян Л.В. Эрозивно-язвенные поражения кожи // Consilium Medicum. 2000. № 5.
3. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010.
4. Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005. 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; т. 8).
5. Рубинс А. Дерматовенерология. Иллюстрированное руководство. М.: Издательство Панфилова, 2011. 368 с.
6. Применение плазмафереза у больных тяжело протекающими формами хронических дерматозов. Дис..., к.м.н. Москва. 1991.

7. Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В. Иммунопатогенез и лечение пемфигуса // Русский медицинский журнал. 1998. № 6.

8. Kumar R., Jindal A., Kaur A., Gupta S. Therapeutic Plasma Exchange-A New Dawn in the Treatment of Pemphigus Vulgaris // Ind. J. Dermatol. 2015. Vol. 60(4). P. 419. doi: 10.4103/0019-5154.160509.

9. Quaresma M.V., Bernardes-Filho F., Hezel J. et al. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent // An. Bras. Dermatol. 2015. Vol. 90 (3 Suppl. 1). P. 51–54.