



ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

**Пузырные дерматозы: перфигоид,
герпетiformный дерматит Дюринга.
Диагностика. Дифференциальная
диагностика, лечение**

Триголос Н.Н. к.м.н.,
доцент каф.
терапевтической
стоматологии

Классификация по М.Д.Шеклакову (1961)

А. Пузырчатка с акантолитическим образованием пузырей — истинная пузырчатка:

- вульгарную
- вегетирующую
- листовидную
- себорейную (эритематозную), или синдром Сенир-Ашера.

Б. Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

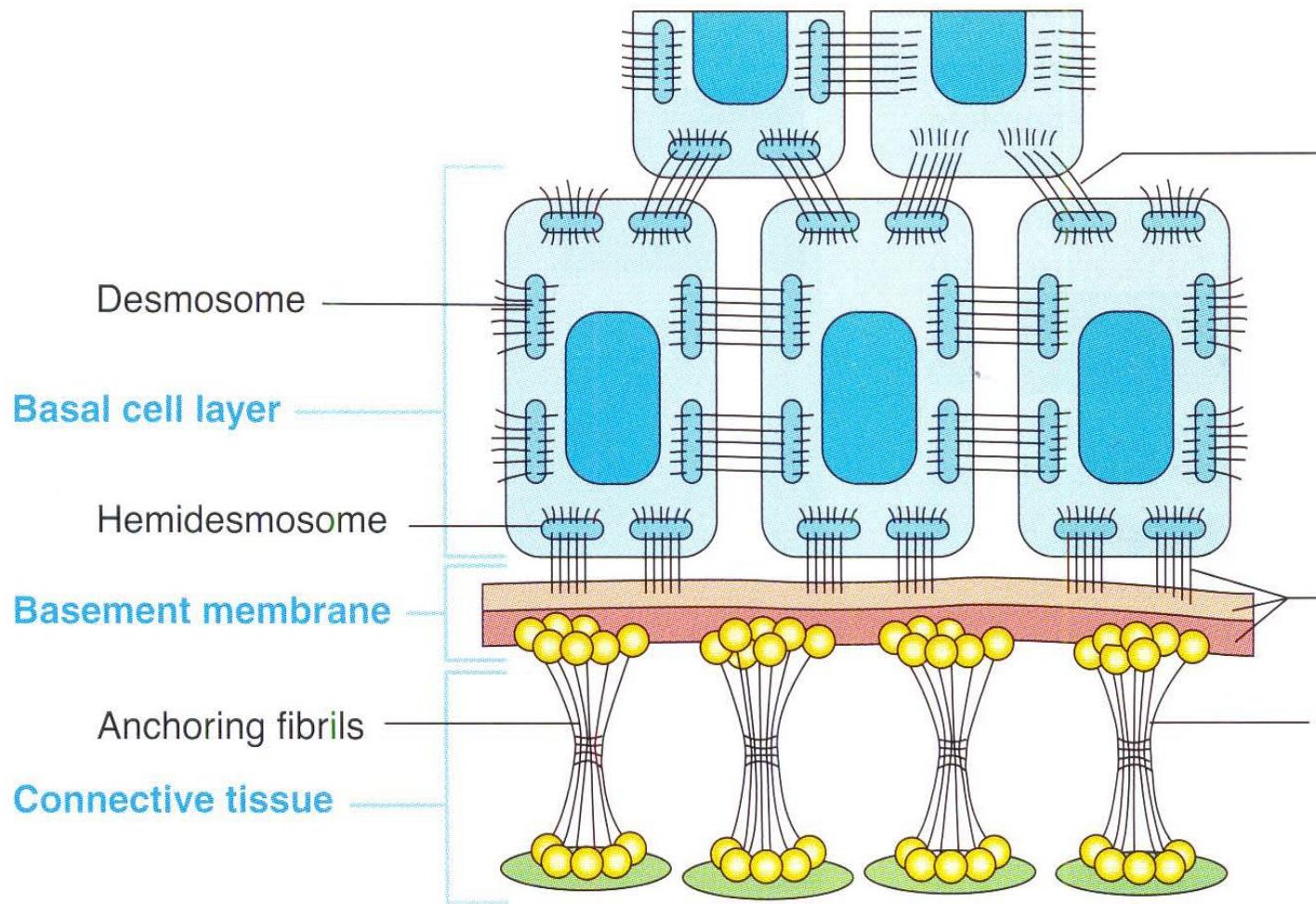
В. Пузырчатка с неакантолитическим образованием пузырей -пемфигоид:

- собственно неакантолитическая пузырчатка (буллезный пемфигоид Левера);
- пузырчатка глаз (синехиально-атрофирующий буллезный дерматит Лорта-Жакоба)
- доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только СОПР.

Буллезный пемфигоид

- Буллезный пемфигоид (*bullous pemphigoid*) - аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.
-

Normal structures



Targeted structures for immune-mediated diseases

Pemphigus (desmoglein 3
of desmosome)

Pemphigoid (various components
of BMZ or hemidesmosome)

Epidermolysis bullosa acquisita
(type VII collagen of anchoring
fibrils)

Этиология и патогенез

- Развитие буллезного пемфигоида вызвано продукцией IgG аутоантител к белкам BP180 (коллаген XVII типа) и BP230, входящих в состав полудесмосом, которые являются структурным компонентом базальной мембраны кожи.
- Этиологические факторы, способствующие проявлению буллезного пемфигоида пока точно неизвестны. Предполагают, что один из главных факторов вызван генетической предрасположенностью. Некоторые аллели HLA II класса ($DQb1^*0301$, $DQb1^*0302$ $DRb1^*04$, $DRb1^*1101$), которые превалируют при буллезном пемфигоиде, влияют на ограничение Т-клеточного ответа на антигены-мишени и могут играть ключевую роль в патогенезе заболевания.
- В большинстве случаев развитие буллезного пемфигоида не связано с каким-либо провоцирующим фактором. У части больных буллезным пемфигоидом появление высыпаний обусловлено приемом лекарственных препаратов, воздействием физических факторов, вирусными инфекциями

- Лекарственными препаратами, с которыми может быть связано развитие буллезного пемфигоида, являются пеницилламин, пенициллины и цефалоспорины, каптоприл и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; фуросемид, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин. Известны случаи развития буллезного пемфигоида после введения вакцины против гриппа, антистолбнячного антитоксина. Описано развитие буллезного пемфигоида после воздействия физических факторов - ультрафиолетового облучения, лучевой терапии, термических и электрических ожогов, хирургических процедур.

- Предполагается, что развитию буллезного пемфигоида могут способствовать вирусные инфекции (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр).
- При буллезном пемфигоиде возможен паранеопластический характер заболевания. Буллезный пемфигоид ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями и некоторыми опухолями таких органов как желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь и легкие.

Эпидемиология заболевания

- Согласно данным Федерального статистического наблюдения заболеваемость буллезным пемфигоидом в Российской Федерации в 2014 году составила 1,1 случай на 100000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность – 2,6 случаев на 100000 взрослого населения. Болеют в основном лица пожилого возраста. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость буллезным пемфигоидом достигает 15–33 случаев на 100000 соответствующего населения в год.

Клиническая картина

Поражение кожи при буллезном пемфигоиде может быть

- локализованным
- генерализованным.

Высыпания чаще локализуются на конечностях,

- животе,
- в пахово-бедренных складках,
- на внутренней поверхности бедер.

Буллезный пемфигоид имеет два периода развития:

- продромальный (небуллезный)
 - буллезный.
- Небуллезная фаза пемфигоида, как правило, манифестирует часто неспецифически и проявляется:
- сильным зудом, сопровождающийся экскориациями,
 - экзематизацией,
 - эритематозными, папуллезными и/или уртикарными высыпаниями.

Клиническая картина

- Возможен истинный и ложный (эволюционный) полиморфизм сыпи.
- Зуд и неспецифические высыпания могут оставаться единственным признаком болезни в течение длительного времени (до 5 лет).
- В дальнейшем при наличии специфической картины буллезного пемфигоида (буллезная стадия) его диагностика не вызывает затруднений.

Пузыри имеют напряженную, плотную покрышку,

- округлую или овальную форму;
- серозное или серозно-геморрагическое содержимое;
- располагаются, как правило, на эритематозном фоне или на видимо неизмененной коже.
- образовавшиеся на месте пузырей **эрозии**, при отсутствии вторичного инфицирования, быстро эпителизируются, не склонны к периферическому росту.
- **Феномен Никольского отрицательный**. При надавливании на пузырь его диаметр может увеличиваться за счет субэпителиальной перифокальной отслойки - феномен Асбо-Хансена положительный.
- **Слизистые оболочки поражаются у 10-25% больных.**







**Напряженные пузыри с серозным содержимым на
эритематозном фоне на коже бедра у пациентки с
буллезным пемфигоидом**

Клиническая картина

- Однако в 20% случаев картина буллезного пемфигоида принимает неспецифический характер, диагностика которого опирается на морфологические и иммуногистохимические методы исследования.
- Названия вариантов пемфигоида различны и зависят от его клинической картины.
- Так, наличие папул и везикул, имеющие тенденцию к группировке с образованием дугообразных очертаний и напряженных пузырей на коже спины, конечностей, ягодиц рассматривают как **везикуло-буллезный пемфигоид**.
- **Эритродермическая форма буллезного пемфигоида** протекает на фоне хронических дерматозов (например, псориаз), когда напряженные пузыри располагаются по всему кожному покрову, вплоть до в/ч головы, на фоне эритродермии.
- **Прургинозная форма буллезного пемфигоида** представлена прургинозными элементами, располагающимися на коже нижних конечностей и спины.
- **Локализованная форма буллезного пемфигоида** характеризуется локальным (ограниченным) расположением пузырей на коже со спонтанным их разрешением и периодическим появлением на том же месте напряженных пузырей.
- В случаях **паранеоплазии** картина буллезного пемфигоида может напоминать вульгарную форму аутоиммунной пузырчатки, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайела.

Клиническая картина

Степень тяжести течения буллезного пемфигоида определяется по числу появляющихся пузырьных элементов.

Буллезный пемфигоид

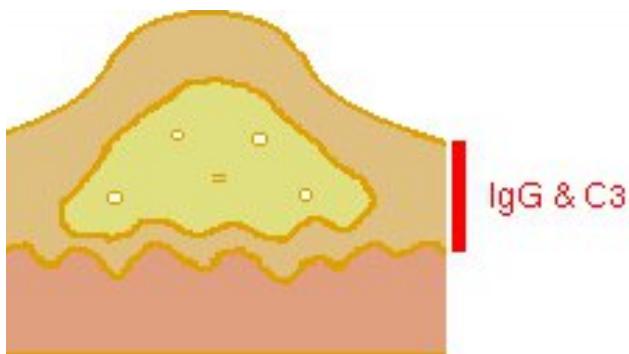
- тяжелый при появлении более 10 пузырей в сутки на протяжении 3-х дней подряд,
- легкий – при появлении 10 или менее пузырей в сутки.

Поражение слизистой оболочки полости рта при буллезном пемфигоиде

- Изолированное поражение слизистой оболочки полости рта при буллезном пемфигоиде встречается в **10–20% случаев**.
- Больных беспокоит зуд при появлении высыпаний. Для клинической картины буллезного пемфигоида характерны **пузыри** на слизистых оболочках щек и десен, а также твердого неба, редко — глотки, гортани, размерами от нескольких миллиметров до 5–10 см в диаметре и больше, с **толстой покрышкой**, серозным или серозно-геморрагическим содержимым на гиперемированном фоне, **сохраняющиеся в течение нескольких дней**.
- При вскрытии пузырей образуются **болезненные эрозии с четкими границами без тенденции к периферическому росту**, легко кровоточащие, без фибринозного налета, покрытые серозными или серозно-геморрагическими корками, сравнительно **быстро эпителилизирующиеся** с образованием пигментации.

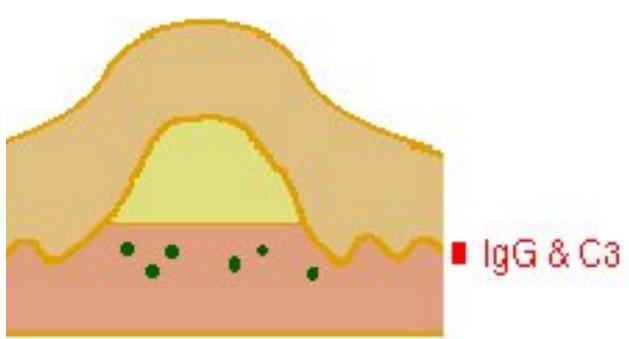


Резко положительный симптом перифокального отслоения эпителия (СИПСО) при пемфигоиде.



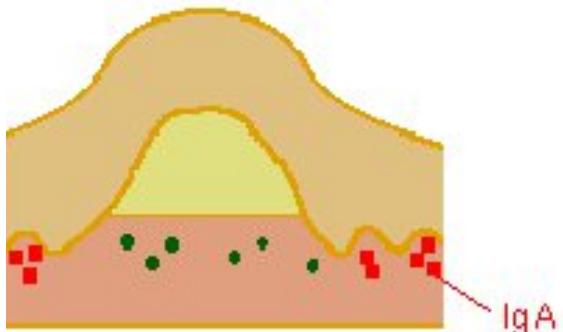
Pemphigus vulgaris

blister within the epidermis
floor lined by basal cells
acantholytic cells in blister fluid
intercellular IgG & C3 by direct immunofluorescence



Pemphigoid

subepidermal blister
eosinophil infiltrate in underlying dermis
basement membrane IgG & C3 by direct immunofluorescence

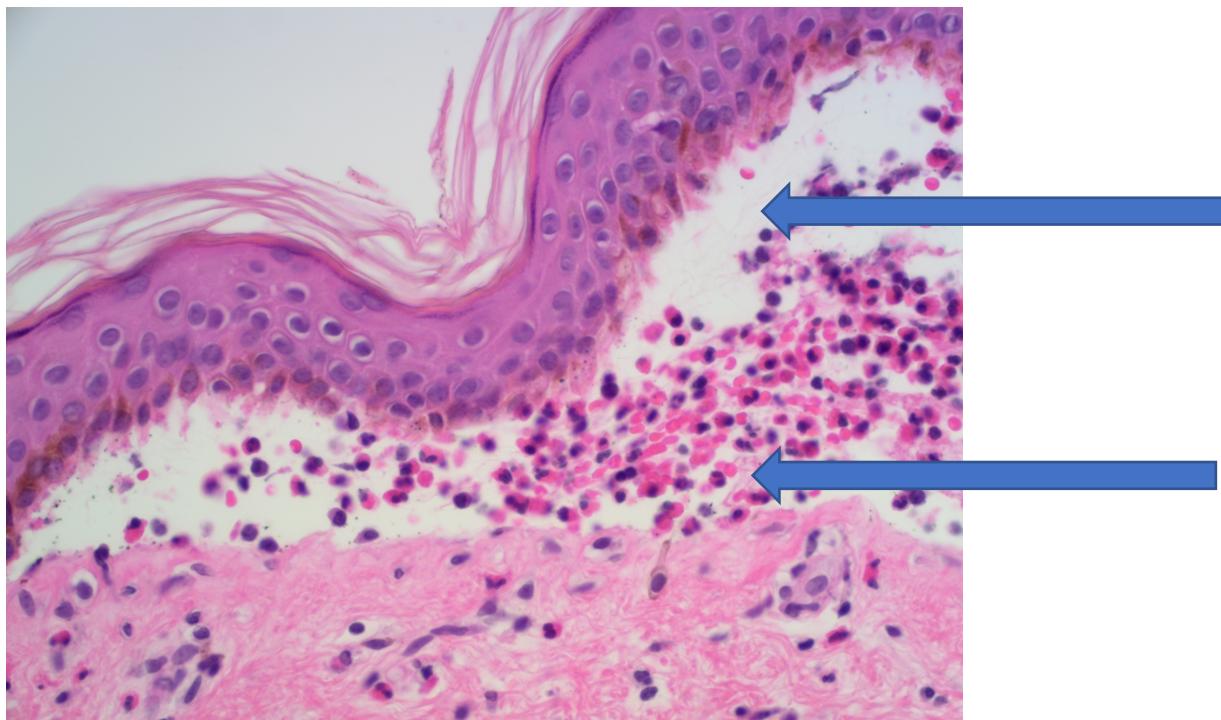


Dermatitis herpetiformis

subepidermal blister
neutrophil infiltrate in underlying dermis
dermal papillary IgA by direct immunofluorescence

Лабораторные диагностические исследования

- Гистологическое исследование биоптата кожи или слизистой оболочки из области свежесформированного (существующего не более 24 часов) пузыря выявляет **субэпидермальную полость с поверхностным инфильтратом в дерме, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов**

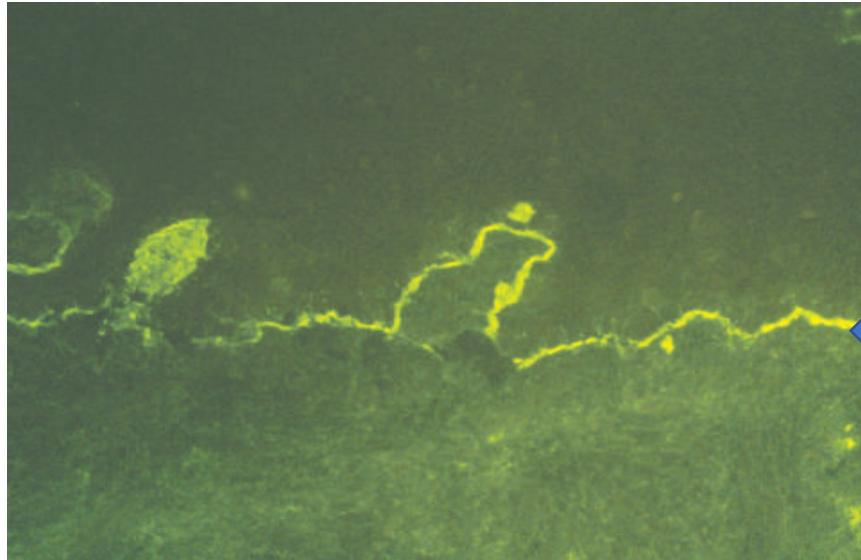


Субэпителиальный
пузырь.

Клеточный
инфильтрат

Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение **реакции прямой иммунофлюоресценции** биоптата видимо непораженной кожи больного или на расстоянии около 1 см от очагов поражения.
- обнаруживают линейное отложение IgG и/или C3 компонента комплемента в области базальной мембранны.

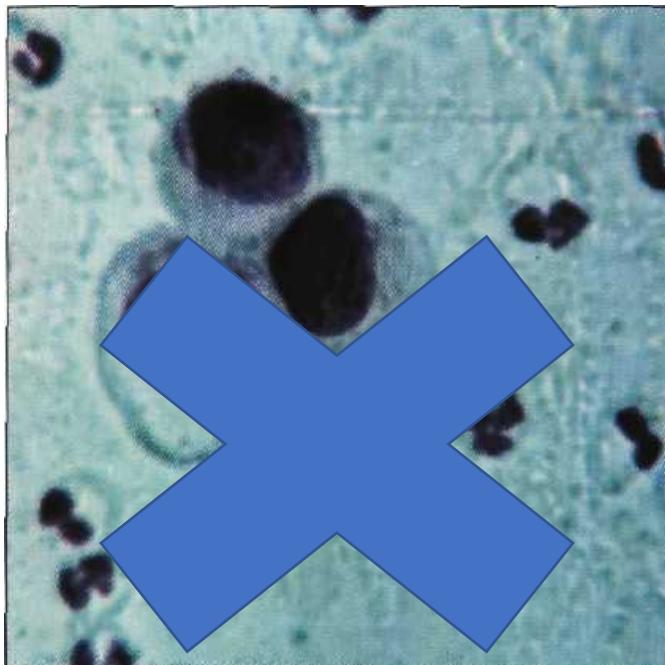


Прямая
иммunoфлюоресценции
(ПИФ).
Свечение в области
базальной мембранны

Лабораторные диагностические исследования

Цитологическое исследование

- Для буллезного пемфигоида **не характерно наличие акантолитических клеток, что отличает его от акантолитической пузырчатки**



Дифференциальная диагностика:

1. Признак	2.Многоформная Эксудативная эритема	3. Вульгарная пузырчатка	4.Доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только полости рта
Возраст больного. Пол больного Начало заболевания и общее состояние больного	До 30 лет Мужской и женский Острое, с подъемом температуры тела, головными, мышечными и суставными болями. Увеличиваются шейные лимфоузлы.	В среднем 50 лет Чаще женский Без проромы, нередко предшествует общее плохое , иногда заболевание печени, почек, дерматоз;лимфаденит отсутствует	В среднем 53 года Преимущественно женский Общее состояние больного удовлетворительно Лимфаденит отсутствует
Преобладающий морфологический элемент поражения	Истинный полиморфизм высыпаний на коже и ложный на слизистой полости рта	Мономорфизм: пузырь с последующем образование эрозии	Пузырь с последующем образованием эрозии
Локализация элемента	Губы, преддверие полости рта, язык, небо, щеки	Ретромолярное пространство , зев, мягкое небо, десна, язык	Десна ,мягкое небо , щеки
Состояние слизистой, окружающий элемент	Гиперемированная, значительная отечная	Бледно-розовая ,слегка отечная	Гиперемированная, слегка отечная, но может быть без изменений
Внешний вид эрозии	Обширные, с ровными границами, имеют тенденцию к слиянию, резко болезненные, кровоточащие, покрытые желтовато-серым налетом. По краям -обрывки эпителия покрышки пузыря	Ярко-красные разных размеров с неприятным запахом, покрытые сероватым налетом или мембранными белого либо «сального» цвета, болезненные, сливающиеся. По краям – обрывки эпителия покрышки пузыря	Небольших размеров, мало болезненны, без тенденции к увеличению, покрыты фибринозным налетом. По краям- обрывки эпителия покрышки пузыря

1.	2.	3.	4
Симптом Никольского и его разновидности	Отрицательный	Положительные	Отрицательный, но у некоторых положительный симптом «возникающего пузыря»
Данные цитологического исследования мазков-отпечатков или соскобов	На высоте развития заболевания большое количество больших и малых полибластов (признак наступившего перелома в болезни и более глубокого поражения слизистой). Встречаются эпителиальные клетки, лейкоциты, обильная микрофлора	В разгаре заболевания и при рецидивах обнаруживается акантолитические клетки, имеющие округлые очертания и большое ядро фиолетового цвета. В начале заболевания их мало, обнаруживаются не всегда, однако есть клетки переходного типа. Ядра которых меньше по размерам, но содержат крупные ядрышки. Эпителиальных клеток мало, микрофлора необильна, встречаются полиморфные лейкоциты	Акантолитических клеток не обнаруживают. В масках дегенеративной эпителиальной клетки округлой формы с базофильным ядром и голубой протоплазмой
Данные гистологического исследования	Субэпителиальное расположение пузыря, некроз мальпигиева слоя, отсутствие акантолиза, в сосочковом слое выраженный периваскулярный круглоклеточный инфильтрат	Внутриэпителиальное расположение пузыря, дегенерация клеток шиповидного слоя, явление акантолиза	Субэпителиальное расположение пузыря, отсутствие акантолиза, расширение сосудов, инфильтрация лимфоцитами, фибробластами и плазматическим клетками

Лечение

Рекомендуется для лечения больных буллезным пемфигоидом легкой степени тяжести:

- клобетазол 0,05% 1 раз в день наружно на очаги поражения.
- Рекомендуется через 15 дней после достижения клинического эффекта (прекращение появления новых высыпаний и зуда, начало эпителизации эрозий) постепенно уменьшать количество наносимого топического глюкокортикоидного препарата

Рекомендуется при отсутствии клинического эффекта от терапии топическим глюкокортикоидным препаратом в течение 1–3 недель:

- преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки. По достижении клинического эффекта дозу преднизолона постепенно снижают до 0,1 мг на кг массы тела в сутки.

Рекомендуется для лечения больных буллезным пемфигоидом тяжелой степени тяжести:

- преднизолон 0,5–0,75 мг/кг массы тела перорально в зависимости от тяжести состояния.

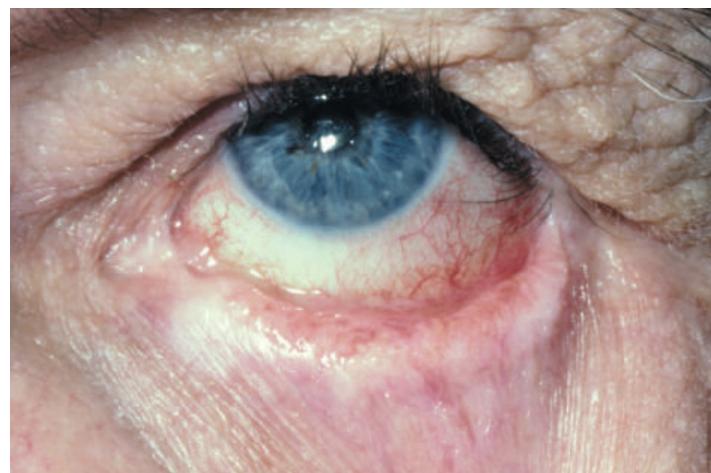
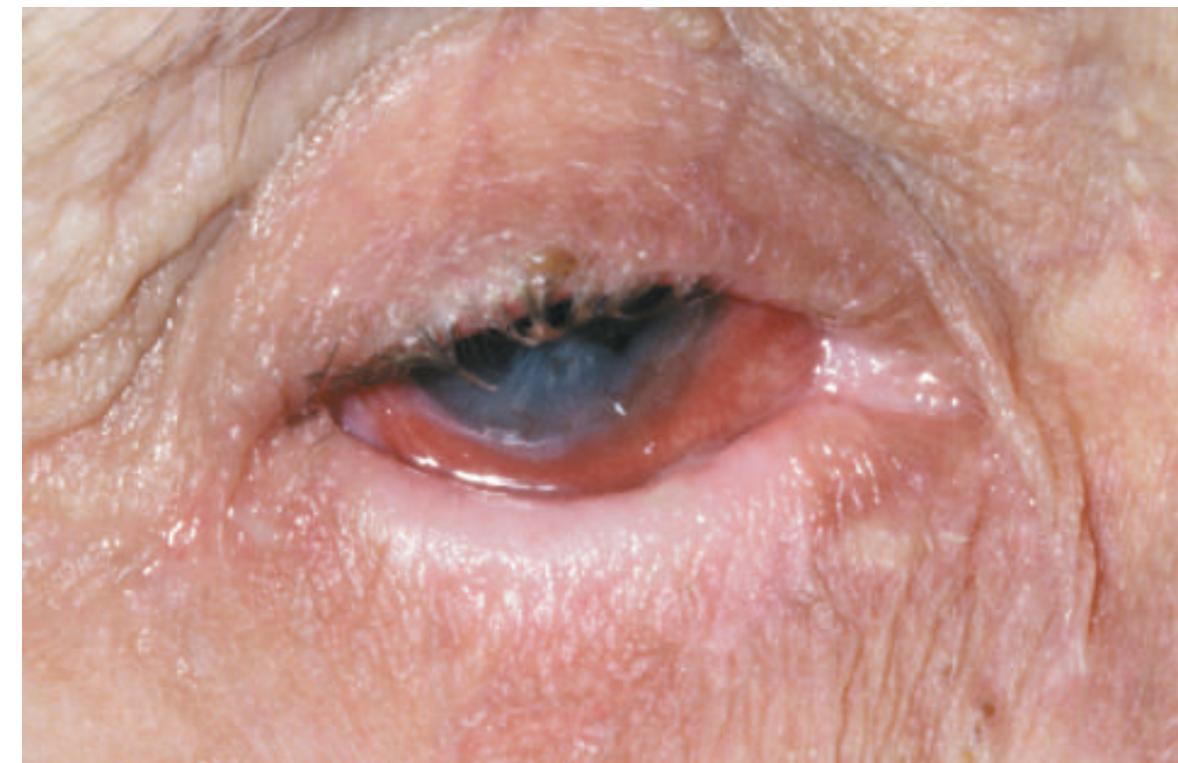
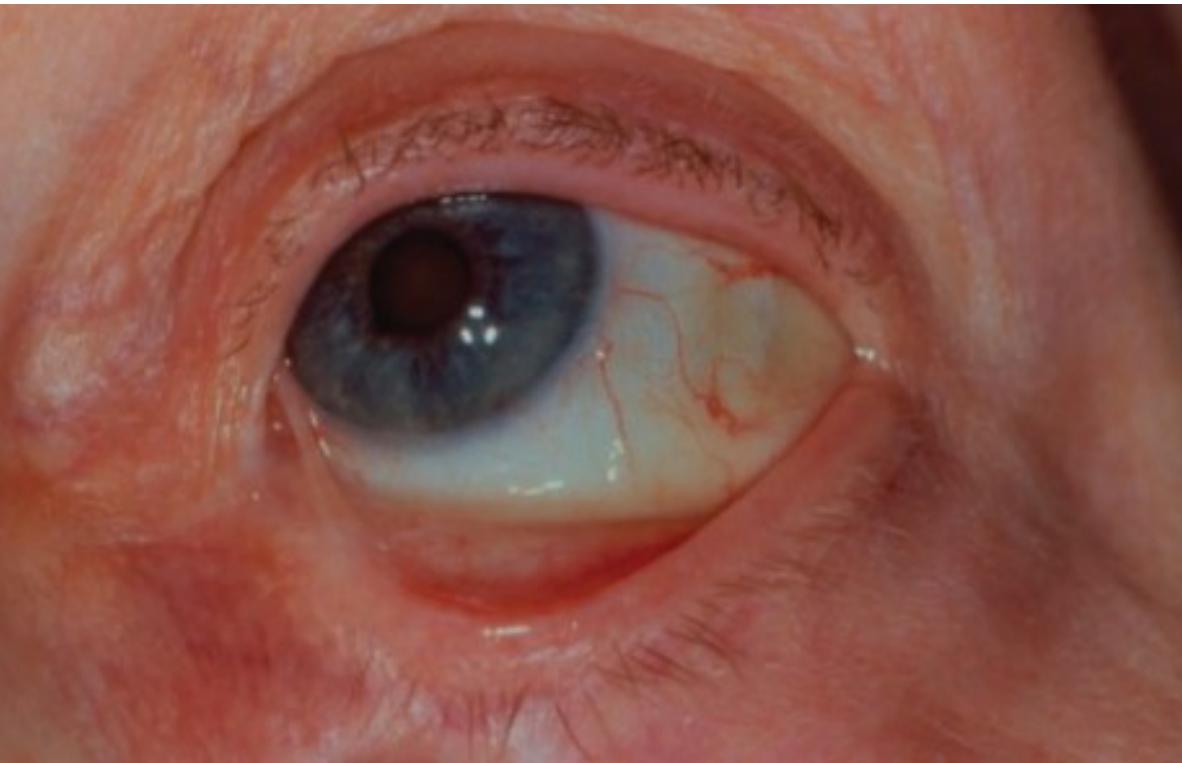
Местное лечение

- Рекомендуется эрозивные очаги поражения обрабатывать раствором антисептиков:
хлоргексидин 0,05–0,2% раствор
 - **мирамистин 0,01% раствор**
 - **бриллиантовый зеленый 1% спиртовой раствор.**

Рубцующийся пемфигоид

- Рубцующийся пемфигоид - это хроническое пузырное заболевание слизистых оболочек и иногда кожи, приводящее к рубцеванию тканей. Чаще болеют пожилые женщины на протяжении ряда лет без нарушения общего состояния.
- Патогенез заболевания аутоиммунный, сходный с буллезным пемфигоидом. Образуются антитела к белкам, входящим в состав базальной мембранны эпителия (эпидермиса).
- У 60-90% пациентов заболевание начинается с поражения конъюктивы глаз или слизистой оболочки рта, но может поражаться и слизистая пищевода, гортани, носа, гениталий и ануса. Первичным высыпным элементом также как и при БП является небольшой напряженный субэпителиальный пузырь с прозрачным содержимым. Характерной клинической особенностью РП является повторное возникновение пузырей и эрозий на одних и тех же местах, что в итоге приводит к деструктивным рубцовым изменениям с существенным нарушением функции пораженного органа.

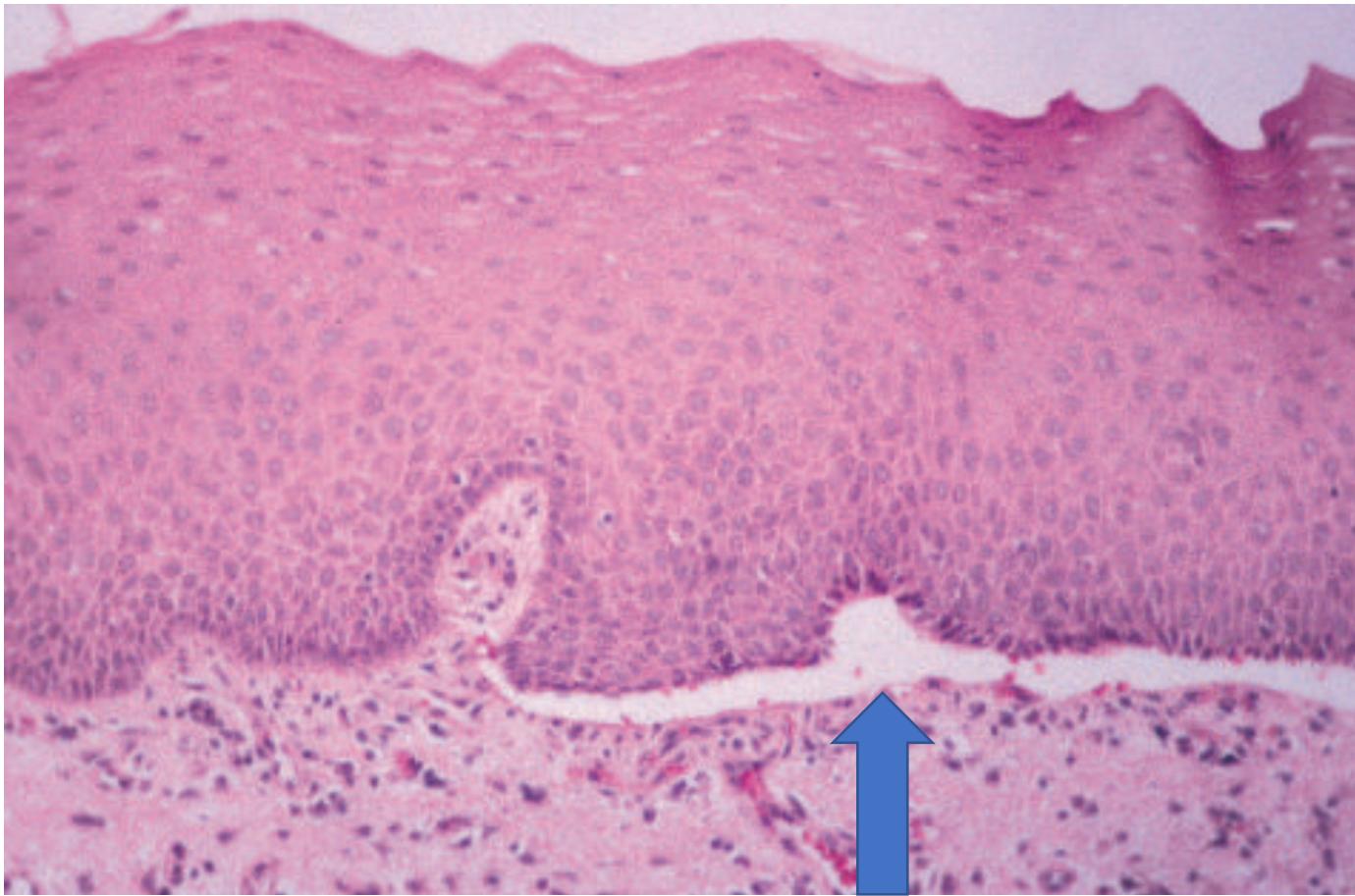
- На слизистой оболочке рта также возникают рецидивирующие субэпителиальные пузыри, которые вскрываются и образуют болезненные мясо-красного цвета глубокие эрозии, заживающие рубцеванием. При локализации высыпаний на уздечке языка, появляются спайки, приводящие к ограничению его подвижности.
- При поражении глаз появляется картина катарального конъюктивита одного глаза, через 1-2 года поражается другой глаз. Постепенно развиваются рубцовые сращения (синехии) между бульбарной частью конъюктивы и конъюктивой века, в связи с чем затрудняется смыкание века, ограничивается движение глаза. Деструктивные рубцовые изменения слезовыводящих путей вызывают сухость конъюктивы с развитием ксерофтальмии. Возникает помутнение роговицы, что приводит к утрате зрения более чем у 20% больных.
- На слизистой оболочке гениталий образуются рубцовые атрофии и спайки: у мужчин – между головкой и крайней плотью, у женщин – сужение или резкое расширение входа во влагалище.
- Атрофические рубцы в случае высыпания пузырей на коже также могут появиться в области естественных отверстий, кожных складок и пупка.



Доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только слизистой полости рта

- Доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только полости рта не сопровождается нарушением общего состояния организма больного.
- На слизистой оболочке появляются мелкие напряженные **пузыри** с прозрачным либо геморрагическим содержимым, при вскрытии которых образуются **малоболезненные и быстроэпителилизирующиеся эрозии**.
- **Симптом Никольского отрицательный.**
- В период эпителизации эрозий отсутствуют рубцы, спайки, атрофии.
- Пузыри обычно образуются на фиксированных участках.

Гистология:



Субэпителиальный пузырь



Климактерический гингивит



Герпетiformный дерматит Дюринга

- Герпетiformный дерматит (*dermatitis herpetiformis Duhring*; болезнь Дюринга) – воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы.

Этиология и эпидемиология

- Герпетiformный дерматит (ГД) - редкий дерматоз, чаще встречающийся у жителей Северной Европы.
- По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе, в различных странах заболеваемость ГД колеблется от 0,4 до 3,5 случаев на 100 000 населения в год, распространенность - от 1,2 до 75,3 случаев на 100 000 населения.
- Обычно заболевание начинается в возрасте 30–40 лет, однако может развиться в детском и пожилом возрасте.
- Мужчины болеют чаще женщин; соотношение заболеваемости мужчин и женщин варьирует от 1,1:1 до 1,9:1.
- По данным официальных государственных статистических наблюдений, в 2014 году распространенность ГД в Российской Федерации составила 2,0 случаев на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше, заболеваемость – 0,8 случаев на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше.
- Герпетiformный дерматит, как и **глютен-чувствительная энтеропатия** (целиакия), ассоциирован с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Примерно у 5% пациентов с глютеновой энтеропатией развивается ГД.

Патогенез

К потенциальным механизмам развития ГД при глютеновой энтеропатии относятся следующие:

- после употребления и переваривания пищи, содержащей **глютен**, образуется глиадин, который всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки;
- глиадин дезаминируется тканевой трансглютаминазой в слизистой оболочке тонкой кишки, формируются ковалентные перекрестные связи между глиадином и трансглютаминазой;
- дезаминированные пептиды глиадина связываются с молекулами HLA DQ2 или HLA DQ8 на антиген-презентирующих клетках, где они распознаются Т_h-лимфоцитами;
- активированные Т_h-лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют повреждение слизистой оболочки кишки и продукцию В-клетками антител против тканевой трансглютаминазы;

- развивается формирование иммунного ответа против эндогенного антигена или множественных эндогенных антигенов вследствие его/их экспозиции во время повреждения тканей и начинается продукция IgA антител, способных связываться с эпидермальной трансглютаминазой;
- IgA антитела к эпидермальной трансглютаминазе распространяются с кровотоком, достигают кожи, и связываются с эпидермальной трансглютаминазой в сосочках дермы;
- отложение иммунных комплексов в сосочках дермы стимулирует хемотаксис нейтрофилов, которые вызывают протеолитическое расщепление базальной мембранны на уровне светлой пластиинки, приводящее к формированию субэпидермальных пузырей.

Клиническая картина

Наблюдаемая иногда мономорфность высыпаний позволила выделить ряд клинических форм ГД:

- буллезная;
- герпесоподобная;
- трихофитоидная;
- строфулезная.

Заболевание характеризуется **хроническим рецидивирующим течением** со сменой рецидивов периодами медикаментозных или спонтанных полных ремиссий продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет. Спонтанные ремиссии возможны у 10-25% больных.

Для ГД характерны

- полиморфизм,
- группировка и симметричность высыпаний.

Высыпания локализуются преимущественно

- **на разгибательных поверхностях конечностей,**
- **волосистой части головы,**
- **плечах,**
- **коленях,**
- **локтях,**
- **крестце,**
- **ягодицах,**
- **сопровождаются зудом.**

Сыпь представлена

- пятнами,
- волдырями,
- папулами,
- пузырями различной величины.

Пузыри напряженные, с плотной покрышкой, наполненные прозрачным или мутным, иногда геморрагическим содержимым, образуются на гиперемированном отечном основании.

Пузыри вскрываются, образуя эрозии, которые быстро эпителилизируются, оставляя гиперпигментацию. Иногда поражение кожи носит локализованный характер.

Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается редко. Общее состояние больных удовлетворительное



Диагностика

Диагноз основывается на анализе анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих лабораторных исследований:

- исследование содержимого пузырей **на эозинофилию**;
- гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из свежего очага поражения, содержащего полость (пузырь) позволяет выявить **субэпидермальное расположение полости**, содержащей фибрин, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты;
- исследование биоптата кожи методом **прямой иммунофлюоресценции** позволяет выявить зернистые отложения иммуноглобулина класса А в сосочковом слое дермы;
- исследование сыворотки крови методом ИФА:
 - ❖ о определение содержания IgA-антител к тканевой трансглутаминазе в крови;
 - ❖ о определение содержания IgA-антител к эндомизию в крови.

Для оценки общего состояния больного и выявления ассоциированных с ГД заболеваний возможно проведение дополнительных исследований:

- биопсии тонкой кишки (в редких случаях по рекомендации гастроэнтеролога);**
- определения маркеров мальабсорбции (уровня железа, витамина В12, фолиевой кислоты в сыворотке крови);**
- скрининга на другие аутоиммунные заболевания:**
 - ❖ определение содержания неспецифических антител в крови: антител к тиреопероксидазе (обнаружаются приблизительно у 20% больных ГД) и к париетальным клеткам желудка (у 10–25% больных ГД), антинуклеарных антител;
 - ❖ тестирование для выявления заболеваний щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3) в крови, общего тироксина (Т4) в сыворотке крови);
 - ❖ типирование на антигены гистосовместимости второго типа (HIA II): DQ2, DQ8

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с

- буллезным пемфигоидом,**
- вульгарной пузырчаткой,**
- многоформной экссудативной эритемой,**

Буллезный пемфигоид Левера отличается от герпетiformного дерматита

- отсутствием интенсивного зуда,
- группировки пузырей,
- локализацией высыпаний в складках тела.

При исследовании биоптатов кожи больных буллезным пемфигоидом методом прямой иммунофлюоресценции вдоль базальной мембраны выявляются **иммуноглобулины класса G**.

- **Вульгарная пузырчатка.** Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ.
- Больных беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерные признаки – гиперсаливация и специфический запах изо рта. Через 3-12 месяцев процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются **непродолжительное время** (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку покрышки пузырей – тонкие, быстро вскрываются, образуя **длительно незаживающие болезненные эрозии**. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью, имеют **тенденцию к периферическому росту**, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции, развитием интоксикации и **смертельным исходом**. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является **симптом Никольского** – клиническое проявление **акантолиза**, который при вульгарной пузырчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на видимо здоровой коже вдали от очага поражения.

При многоформной экссудативной эритеме наряду с пятнами и папулами могут возникать пузырьки, пузыри, волдыри.

На слизистых оболочках образуются пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий. По периферии пятен и/или отечных папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Высыпания склонны к слиянию, образуя гирлянды, дуги. Высыпания появляются в течение 10–15 дней и могут сопровождаться **ухудшением общего состояния: недомоганием, головной болью, повышением температуры**. Затем в течение 2–3 недель они постепенно регressируют, не оставляя рубцов; на их месте может наблюдаться пигментация.

Лечение

Цели лечения:

- ❖ прекращение появления новых высыпаний;
- ❖ эпителизация эрозий;
- ❖ достижение и поддержание ремиссии;
- ❖ повышение качества жизни больных.

- Основу терапии составляет **безглютеновая диета**, приводящая к разрешению кожного процесса, устраниению энтеропатии, исчезновению IgA-антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглютаминазе (С).
- **Препаратором выбора для лечения больных ГД является дапсон.** Терапия дапсоном требует тщательного лабораторного контроля, особенно функции печени и почек. Возможно развитие серьезных побочных эффектов, особенно гемолиза. Может также развиться тяжелый синдром гиперчувствительности
- Дапсон - проливолепрозное средство группы сульфонов

Диета

- Из рациона должны быть полностью устраниены пшеница, ячмень, рожь, овес и другие злаки.
- Также необходимо исключить продукты, содержащие йод (продукты моря, фейхоа, хурма и др.).
- Безглютеновая диета приводит к регрессу высыпаний через 1-2 года, однако герпетiformный дерматит неизменно рецидивирует в течение 12 недель после 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 обычной диеты после нескольких лет строгой безглютеновой диеты; это наиболее часто наблюдается в случаях начала заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон.
- Строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение длительного времени приводит к уменьшению потребности в лекарствах, снижению риска развития лимфом кишечника, разрешению кожных высыпаний и симптомов энтеропатии/мальабсорбции.

Пузырчатка

Пузырчатка (пемфигус) - злокачественное заболевание с образованием на невоспаленных коже и слизистых оболочках пузырей в результате акантолиза, распространяющихся без адекватного лечения на весь кожный покров, что приводит к смерти **больного.**

Этиология и патогенез

- **Этиология пузырчатки до сих пор не установлена.** Существует ряд теорий - вирусного, бактериального, эндокринного, неврогенного, энзимного, токсического, наследственного происхождения, а также теория задержки солей. Наиболее распространена на сегодняшний день – теория аутоиммунного генеза пузырчатки.
- **Аутоиммунная теория** основывается на обнаружении в крови больных пузырчаткой циркулирующих антител типа IgG, которые имеют родство с межклеточным веществом шиповатого слоя эпидермиса , количество антител зависит от тяжести заболевания.
- В ряду условий развития заболевания имеет место также значение повреждения слизистой оболочки, эмоциональная травма, изменения крови.

Течение истинной пузырчатки:

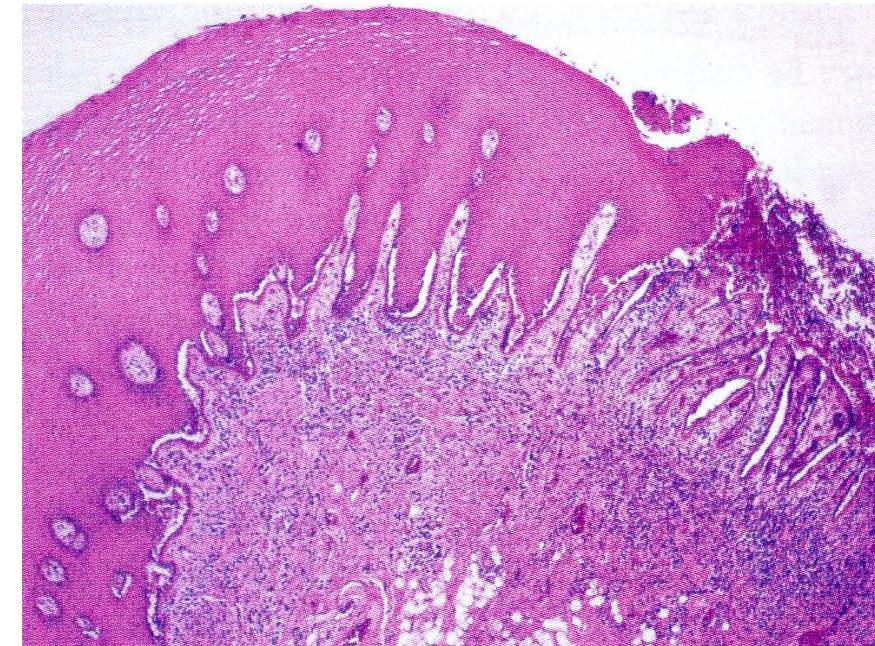
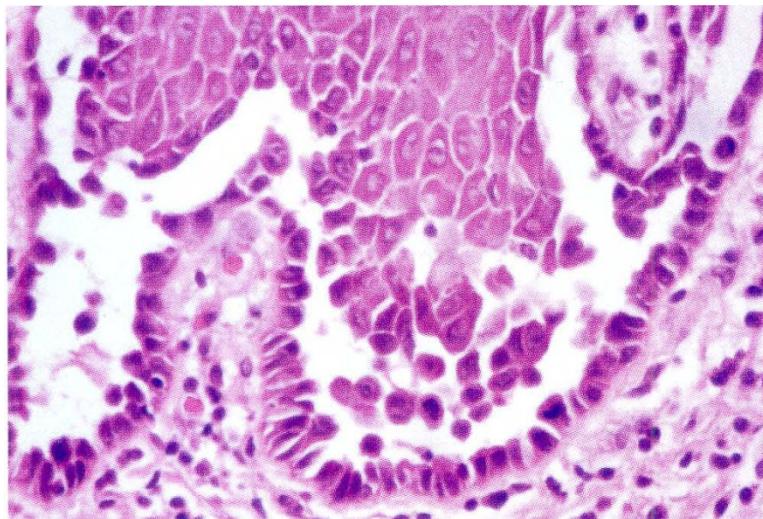
- хроническое,
- подострое,
- острое

Характеризуется стадийностью – периоды высыпаний (обострения) чередуются с периодами ремиссий.

- I фаза истинной пузырчатки — **начальная**, или предшествующая обострению - характеризуется появлением на СОПР локализованных одиночных или множественных небольших эрозий, которые быстро эпителилизируются. Симптом Никольского положительный, но может и не проявиться. Общее самочувствие больных удовлетворительное. Начальная фаза существует от нескольких дней до многих недель и даже лет, пока не наступит генерализация заболевания (обострение).
- II фаза — **обострение** — характеризуется появлением более крупных и более множественных эрозий, которые часто сливаются между собой. Пораженные участки имеют обширную, напоминающую обваренную, эрозивную поверхность ярко-красного цвета или с синюшным опенком, покрытую, как правило, фибринозным серовато-белым налетом. СОПР вокруг этих эрозий ареактивна. Самочувствие больных ухудшается: снижается аппетит, появляются бессонница, лихорадка, явления интоксикации, поносы, присоединяется пневмония, которая еще более отягощает состояние больного.
- II фаза может разрешиться двояко: а) переходом в III фазу — преимущественной эпителизации, когда наступает ремиссия продолжительностью от нескольких дней до нескольких месяцев, или же б) прогрессирующим развитием болезненных явлений, даже несмотря на современные методы лечения, вплоть до кахексии.
- В III фазе — преимущественной **эпителизации** - пузыри не достигают больших размеров, а эрозии быстро эпителизируются. Общее самочувствие больных улучшается, и клинические проявления могут полностью исчезнуть. Однако вскоре наступает ухудшение клинического течения, и фаза преимущественной эпителизации постепенно переходит в фазу обострения.

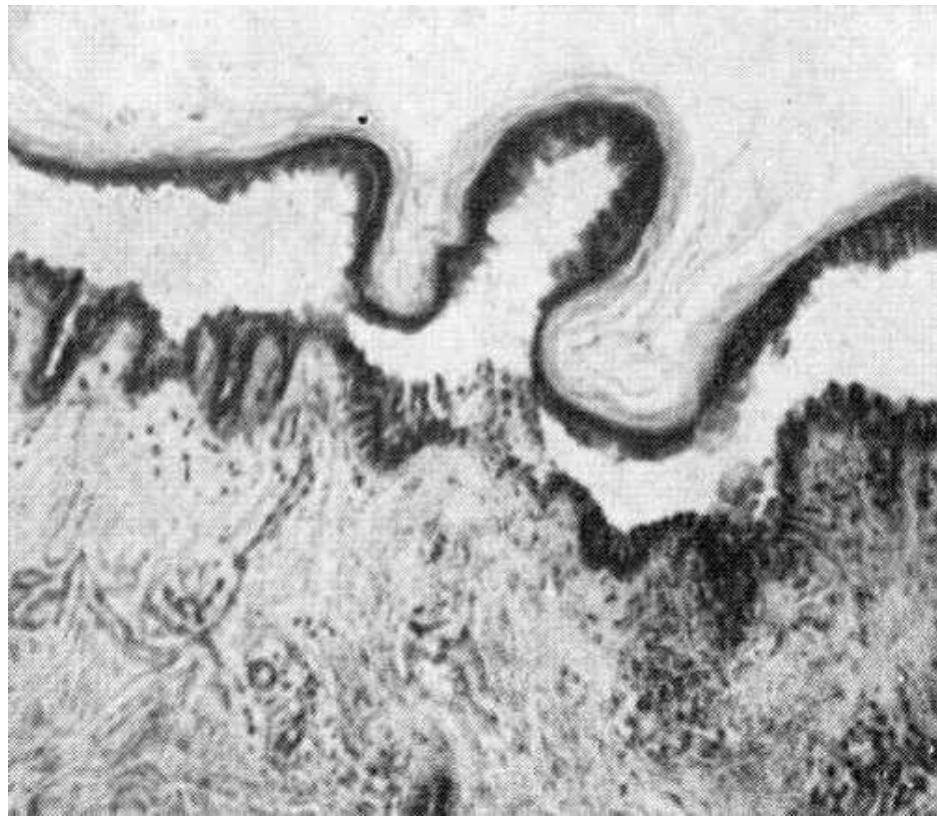
Патогистология:

- В основе патологического процесса при пузырчатке лежит **акантолиз** – нарушение связи клеток шиповатого слоя в результате нарушения комплекса десмосомы – тонофиламенты, в результате чего образуются акантолитические клетки; отек, исчезновение межклеточных мостиков в нижних рядах шиповатого слоя.
- Эпителиальные клетки, в основном - шиповатого слоя, вследствие акантолиза легко отделяются друг от друга.
- Образуется **внутриэпителиальный пузырь**.

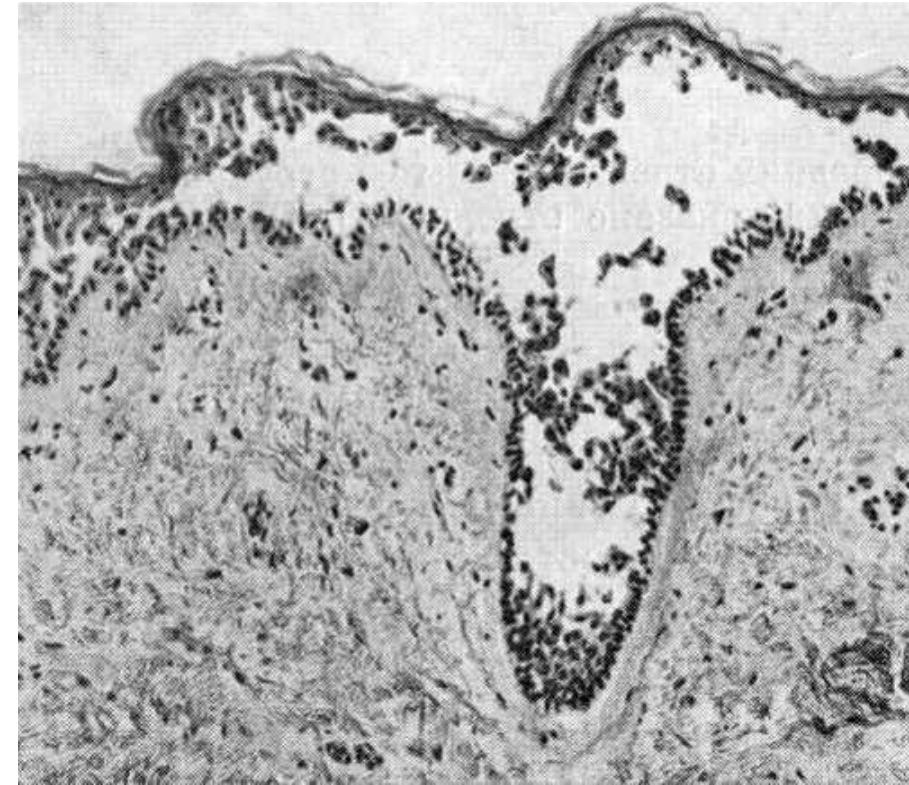


Вульгарная пузырчатка (pemphigus vulgaris)

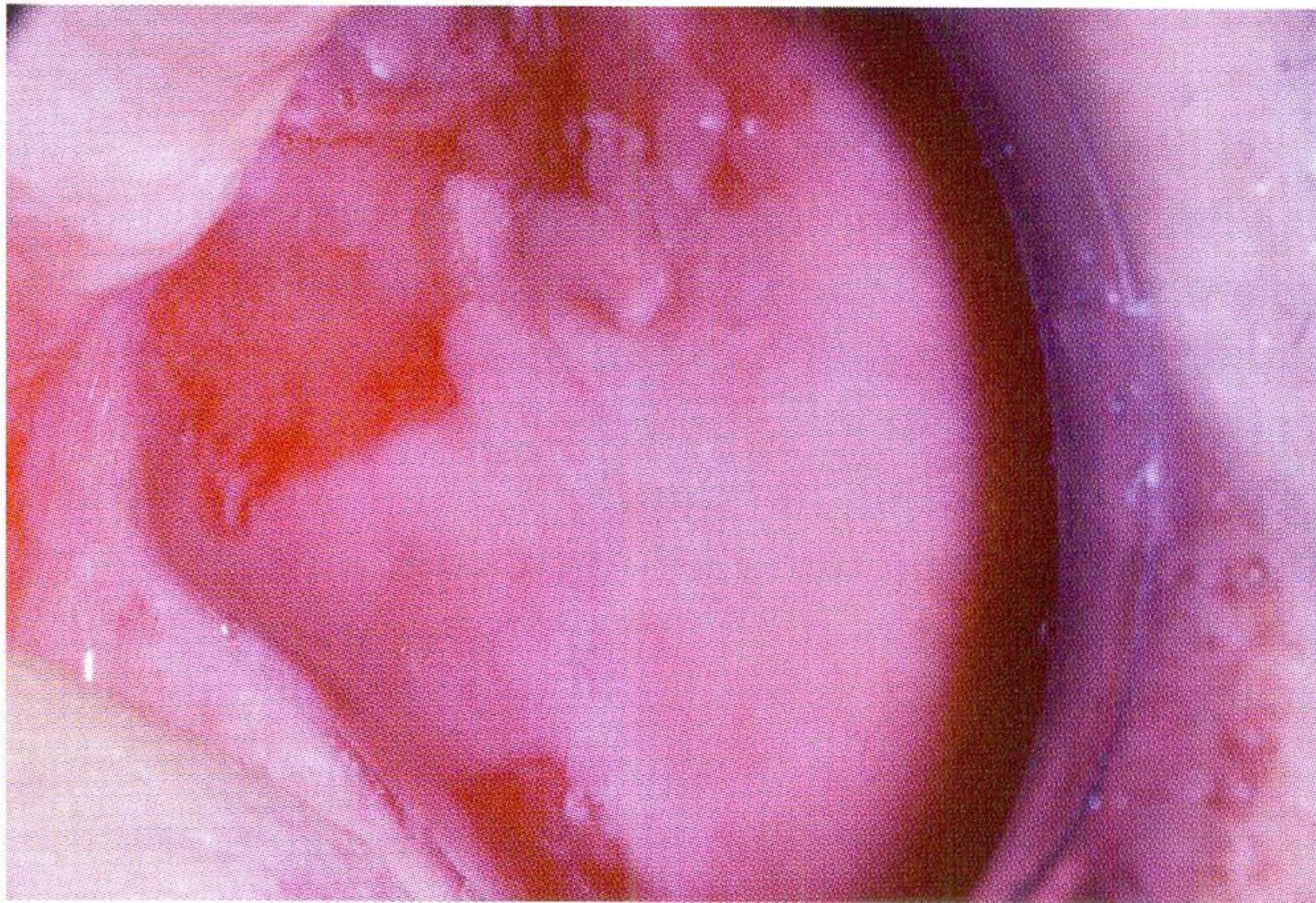


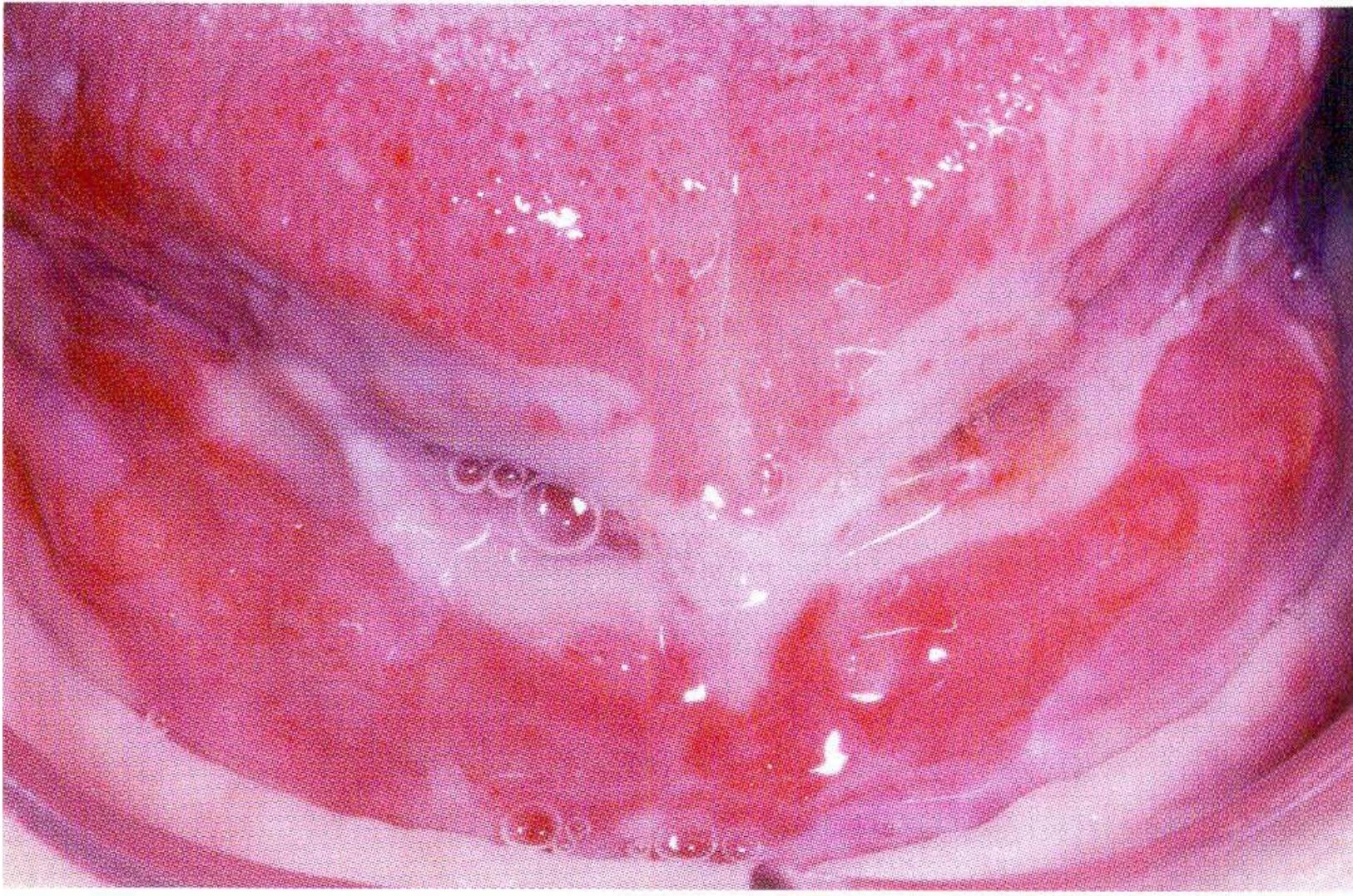


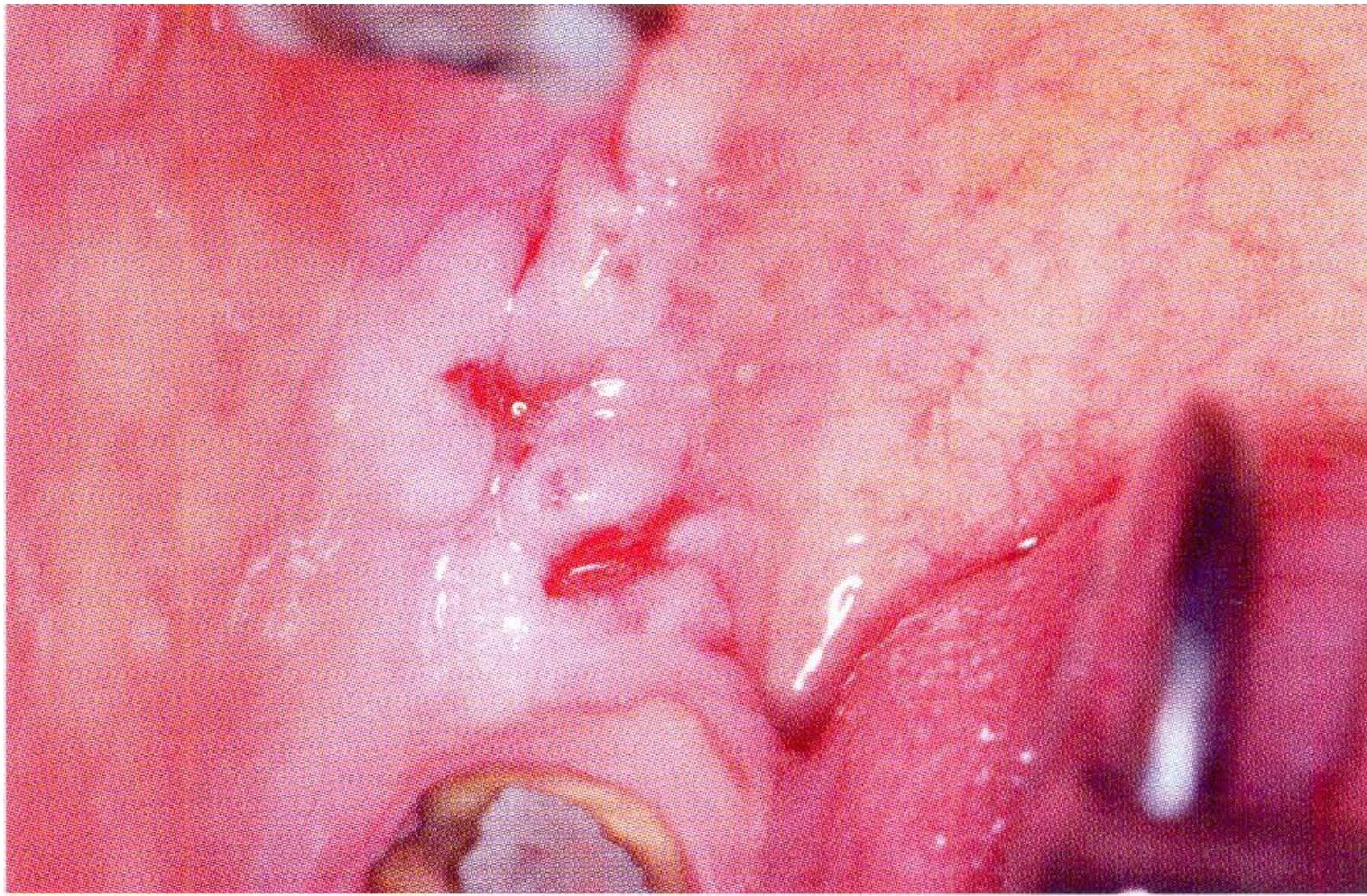
**Вульгарная пузырчатка.
Внутриэпидермальный пузырь.**



**Надбазальный акантолиз с
образованием пузыря, заполненного
акантолитическими клетками.**







Вульгарная пузырчатка – эпителизация эрозий на фоне кортикостероидной терапии

Первичный морфологический элемент - **пузырь с тонкой покрышкой**, вначале напряженный, а затем, вялый, с дряблой покрышкой и быстро вскрывающийся.



Клиническая картина:

- У большинства больных образование пузырей отмечается на слизистой оболочке и красной кайме губ, реже – на слизистой гортани, задней стенке глотки, трахеи, носа, половых органов, rectum.

Излюбленная локализация на слизистых оболочках полости рта:

- слизистая оболочка щек, особенно её нижние отделы в ретромолярной области,
- боковая поверхность языка,
- зев,
- твёрдое и мягкое нёбо,
- подъязычная область.

Клинические особенности поражения слизистой оболочки:

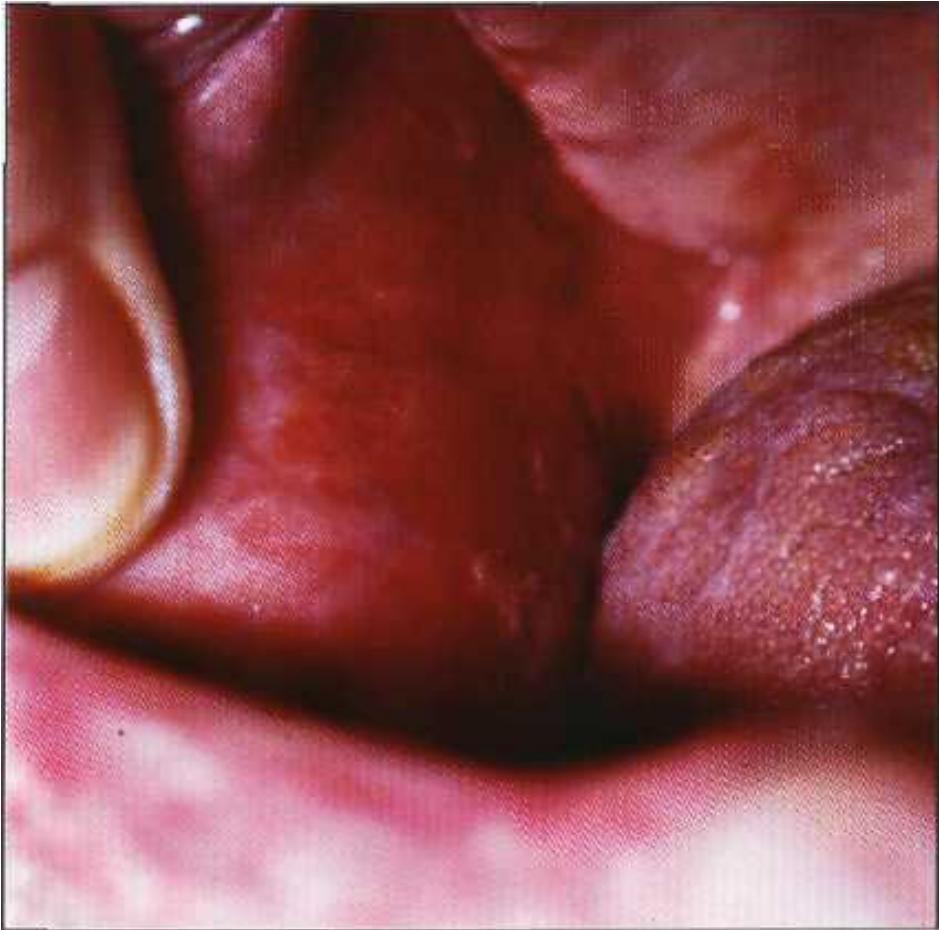
- На слизистой оболочке полости рта обнаруживаются болезненные круглые или овальные эрозии на **не воспалительном фоне**.
- **Поверхность эрозий глянцевая красная или имеет «сальный» вид.**
- При сохранении покрышки пузыря создается впечатление серовато-белого налёта, легко снимающегося шпателем и обнажающего ярко-красную эрозивную поверхность.
- **По периферии эрозий – беловатые обрывки покрышки пузыря.**
- Появление тонкостенных пузырей на слизистой оболочке рта сопровождается **болезненностью, гиперсаливацией**, невозможностью нормально разжевывать и глотать пищу, проводить гигиеническую обработку рта.
- На поверхности эрозий быстро появляются **фибринозно-гнойные налёты**, сопровождающиеся **зловонным запахом**.
- **При поражении красной каймы губ эрозии покрываются гноино-кровянистыми корками.**
- При поражении гортани наблюдается **охриплость голоса**.
- При поражении слизистой оболочки носа, подсыхающие в корки пузыри, затрудняют дыхание, травмируют слизистую и могут приводить к носовым кровотечениям.

Патогномоничные симптомы вульгарной пузырчатки, подтверждающие акантолитический механизм образования пузыря:

- **Симптом Никольского** на видимо непораженной коже - при скользящем давлении (трении) пальцем в зоне видимо не измененной кожи вблизи очага поражения и в отдалении под пальцем сдвигается верхний слой эпителия (как бы соскальзывает) в виде тонкой плёнки, образуя эрозию.
- **Краевой симптом Никольского** - при потягивании пинцетом за обрывки пузыря происходит краевая отслойка эпителия за пределы видимых границ пузыря не более 5 мм.
- **Симптом Асбо-Ханзена** - при давлении пальцем или покровным стеклом сверху на не вскрывшийся пузырь, площадь его увеличивается по периферии за счет давления содержимого пузыря. Этот симптом может быть положительным и при пемфигоидах (неакантолитических пузирных дерматозах) за счет перифокальной отслойки эпидермиса возрастающим давлением пузирного содержимого в краевой зоне.
- **Феномен «груши» (симптом Шеклакова Н.Д., 1961 г)** - увеличение площади пузыря в основании за счет пассивного давления скопившейся в нём жидкости, при этом пузырь приобретает грушевидную форму.



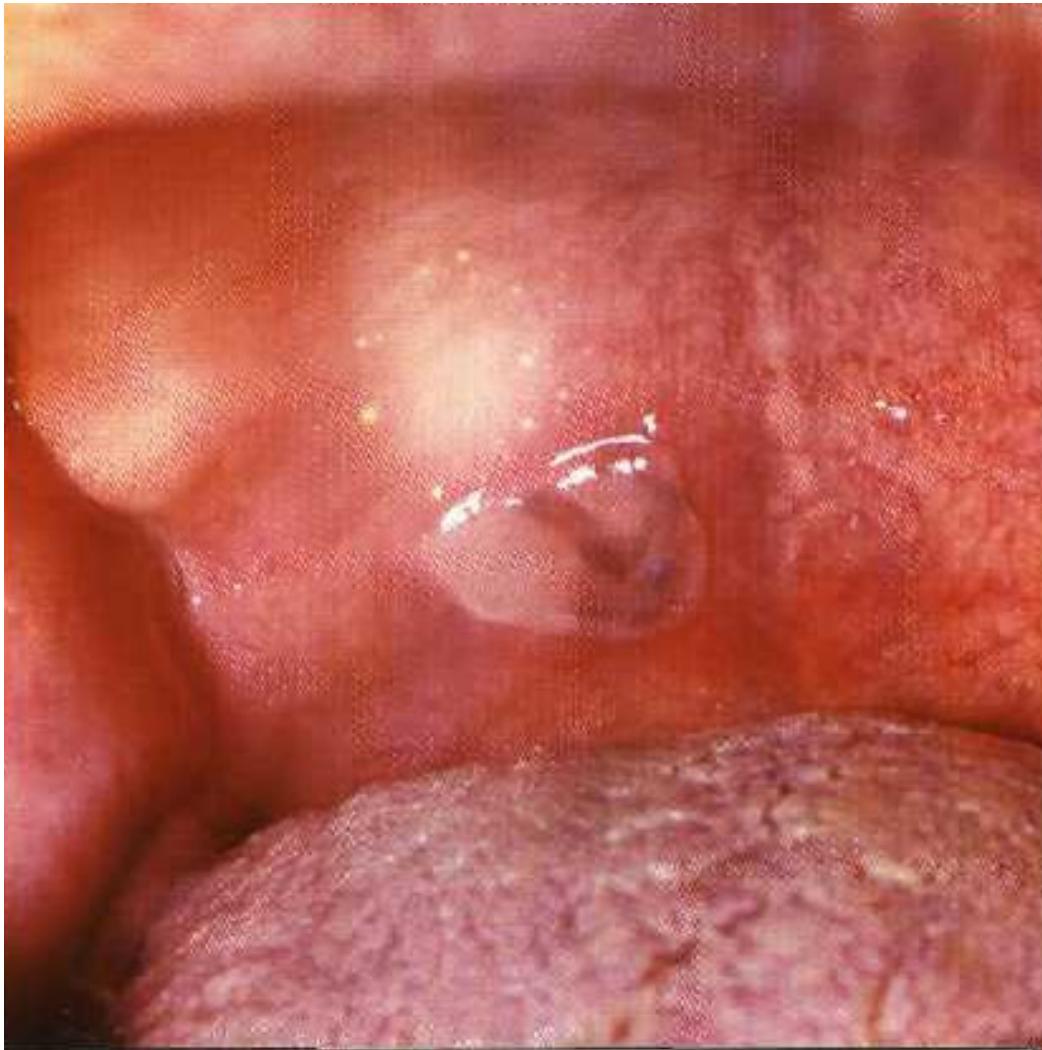
Симптом Никольского положительный.



Вульгарная пузырчатка. Эрозии и обрывки покрышек пузырей на слизистой языка.



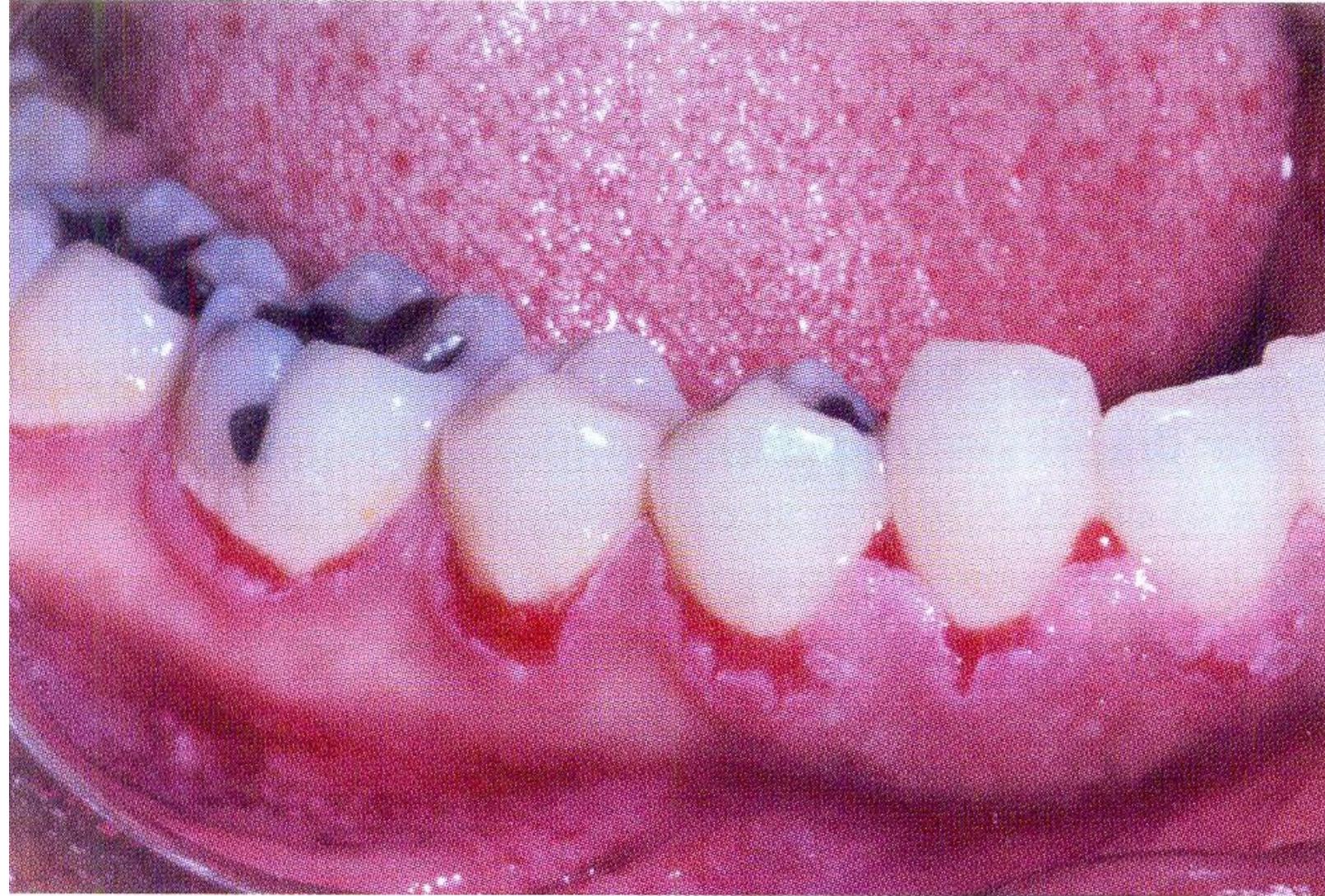
Вульгарная пузырчатка. Эрозии, обрывки покрышек пузырей и корки на слизистой оболочке и красной кайме верхней губы и коже лица.



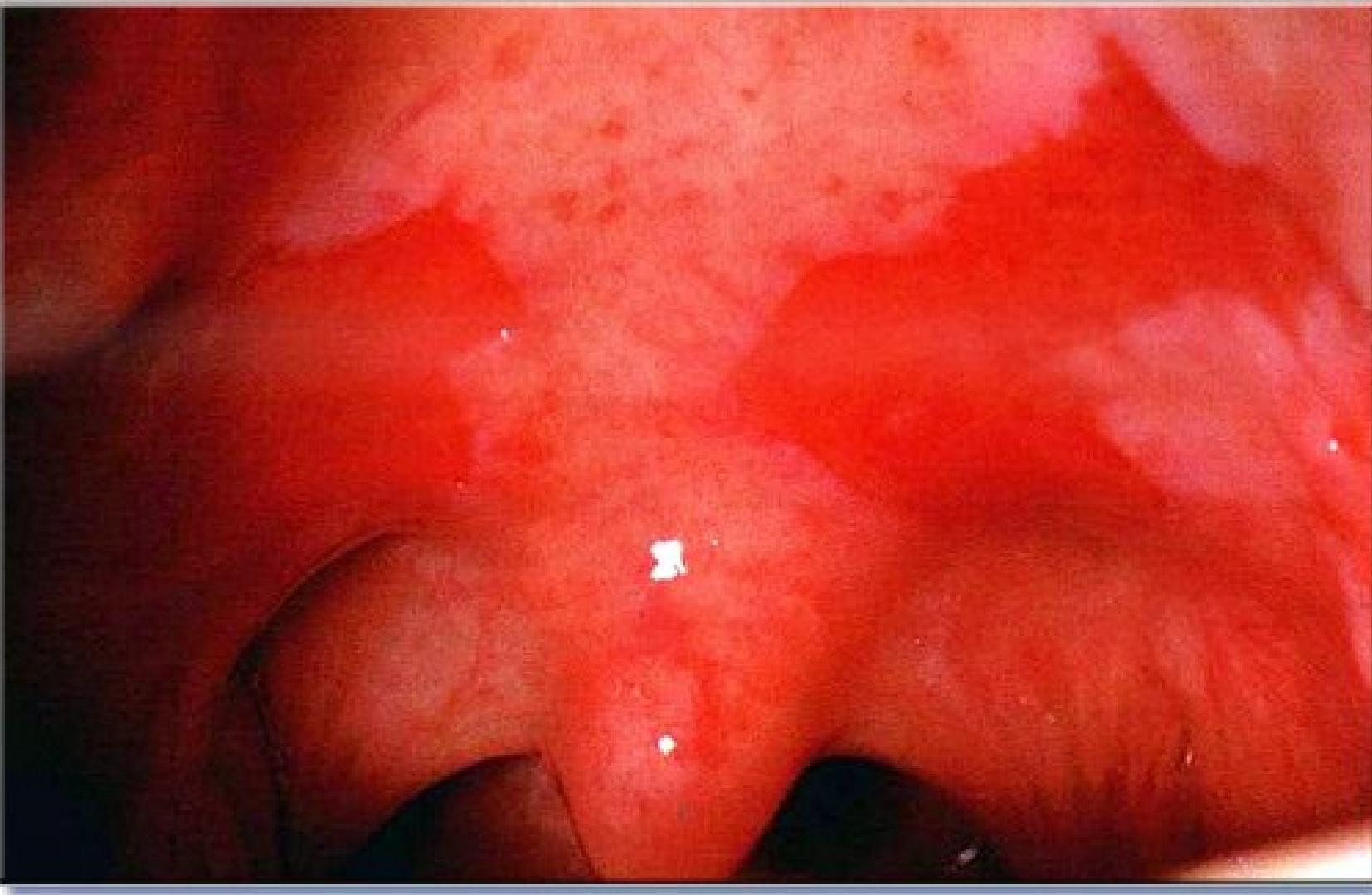
Вульгарная пузырчатка. Пузырь на твердом небе



Пузырчатка. Десквамативный гингивит.



Пузырчатка. Десквамативный гингивит.



Поражение слизистой полости рта при вульгарной пузырчатке.



Эрозия на десне при вульгарной пузырчатке.



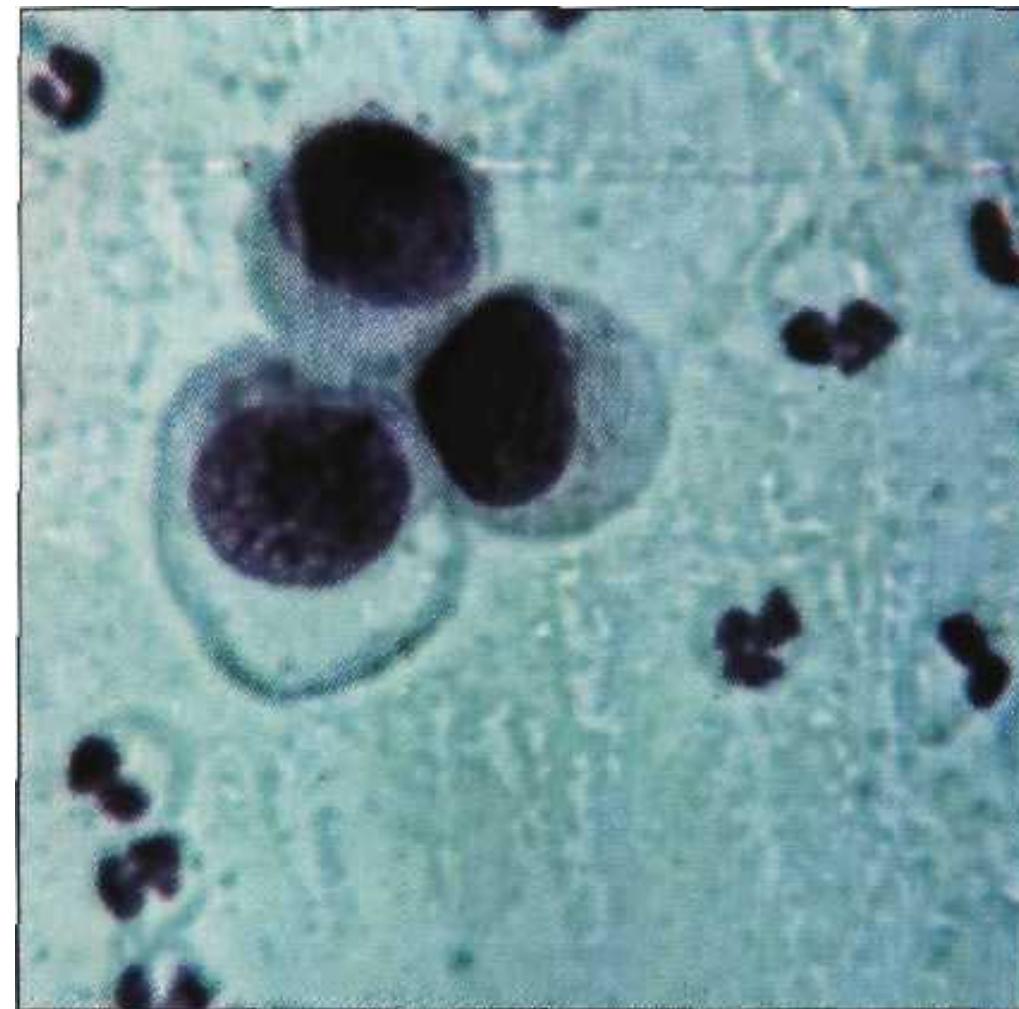
Вульгарная пузырчатка. Пузыри на коже.



Диагностика:

1. Цитологический метод диагностики (по Тцанку):

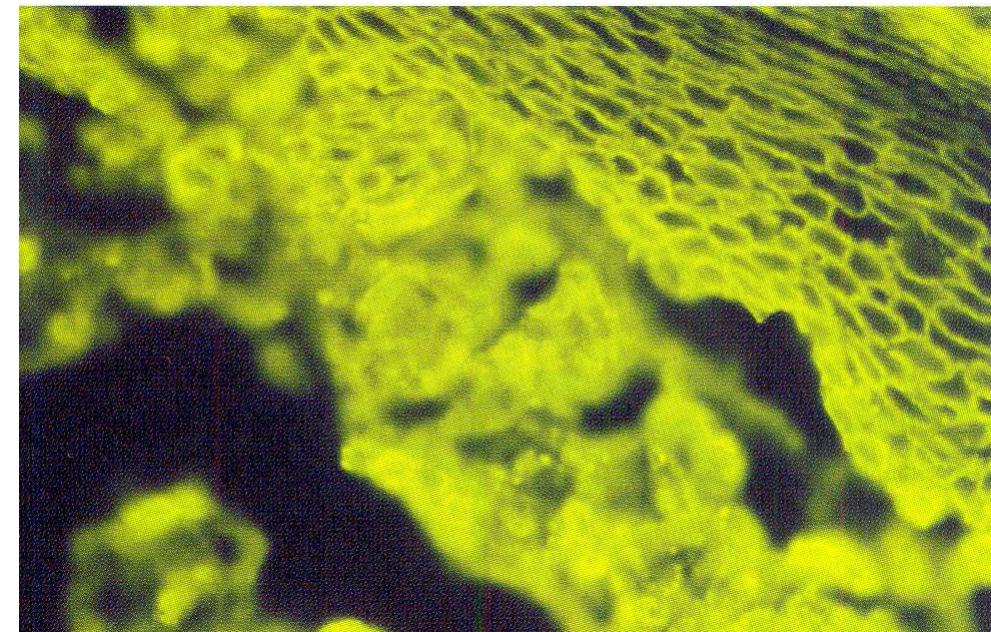
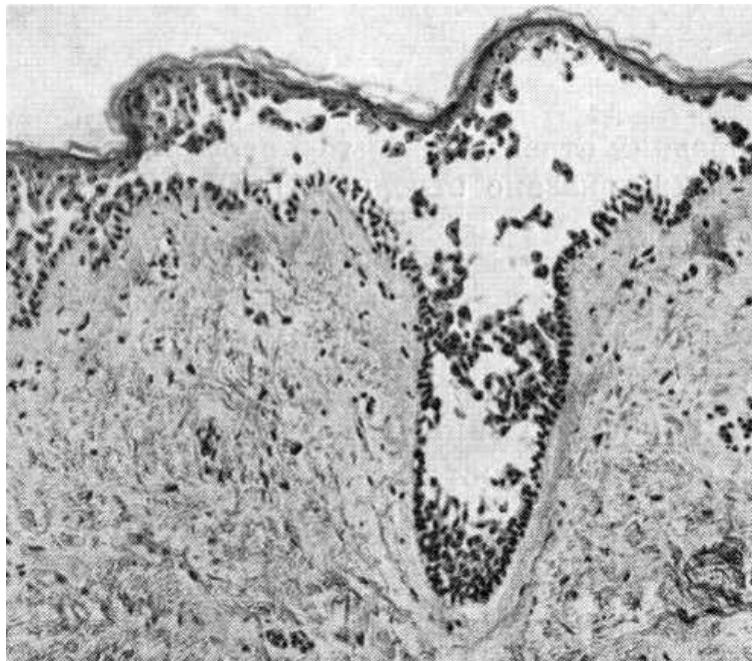
- Получение мазков отпечатков со дна свежих эрозий на коже с использованием сухих обезжиренных спиртом стекол, которые плотно прикладывают к поверхности эрозий.
- Опосредованный способ - путём мягкого граттажа поверхности эрозии на слизистых оболочках тупым шпателем или ложкой Фолькмана, исключая травмирование поверхности. Полученный материал аккуратно наносят на предметное стекло в виде мазка, который подсушивают и окрашивают по методу Романовского-Гимза. При микроскопии готовых мазков обнаруживают акантолитические клетки.



2. Гистологический метод исследования – предусматривает биопсию свежего пузыря или его краевой зоны с захватом видимо не пораженной кожи.

3. Иммуноморфологические исследования:

- Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) – выявление IgG и комплемента в межклеточных пространствах эпидермиса в виде зеленоватого свечения.
- Метод непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) – выявление в крови и жидкости пузыря высоких титров аутоантител (IgG) к белкам ДГ1 и ДГ3.
- Высота титров аутоантител (IgG) к белкам ДГ1 и ДГ3 прямо коррелирует с тяжестью течения пузырчатки.



Вегетирующая пузырчатка (pemphigus vegetans).

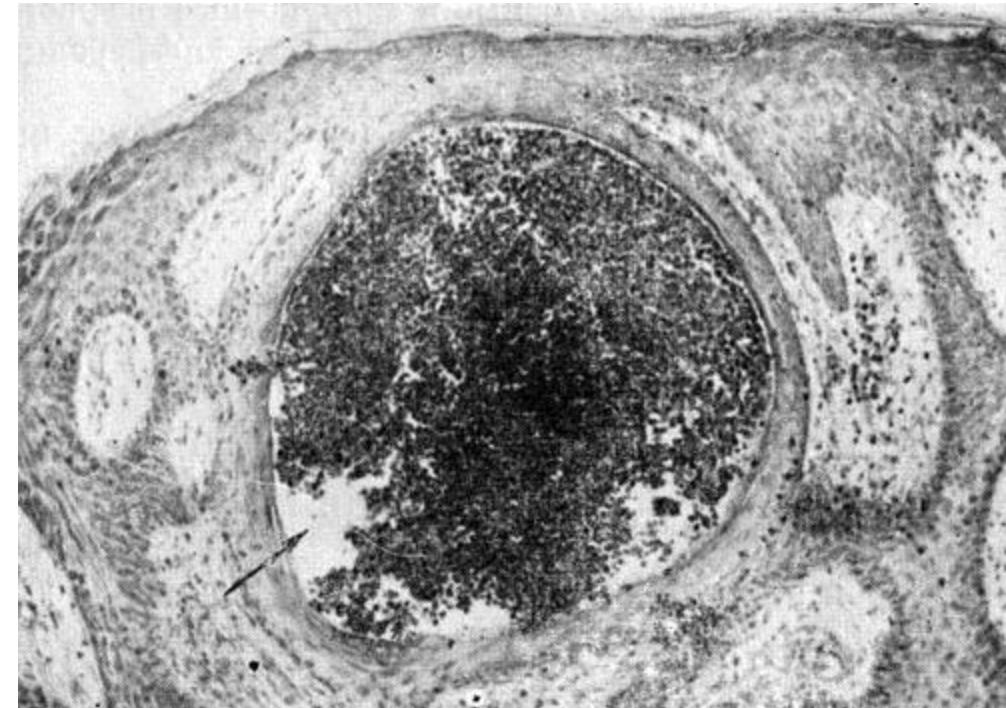


Патогистология:

- Резко удлиняются сосочки дермы, вдающиеся в просвет пузыря, и отмечается пролиферация клеток эпителиальных тяжей.
- В области verrukозных вегетаций — акантоз, папилломатоз с внутриэпидермальными абсцессами, содержащими эозинофильные гранулоциты.
- Наличие этих абсцессов характерно для вегетирующей пузырчатки. В старых вегетациях обнаруживают папилломатоз и гиперкератоз с небольшим числом эозинофильных гранулоцитов или без них.

Аканто~~з~~ с псевдоэпителиоматозной гиперплазией.

Акантолитический пузырь заполнен большим числом эозинофильных гранулоцитов (показано стрелкой).



Клиника:

Осмотр полости рта:

- Пузыри более мелкие, чем при вульгарной пузырчатке, после нарушения их покрышек образуются эрозии, покрытые грязно-серым налетом.
- Дно эрозий выглядит неровным из-за быстрого образования разрастаний (вегетации), которые легко кровоточат.
- Вегетации явно возвышаются над непораженными участками, достигая высоты 1-2 см.
- Очаги легко сливаются между собой.
- По периферии образуются новые пузыри.
- В углах рта образуются болезненные кровоточащие трещины.
- Симптом Никольского положительный.
- После эпителизации высыпаний остается пигментация темно-бурового цвета.



Диагностика:

- 1. **Цитопатологический метод:**

Обнаружение акантолитических клеток и эозинофилов в мазках отпечатках со дна свежих эрозий.

- 2. **Гистопатологические методы:**

в зависимости от типа прогрессирования.

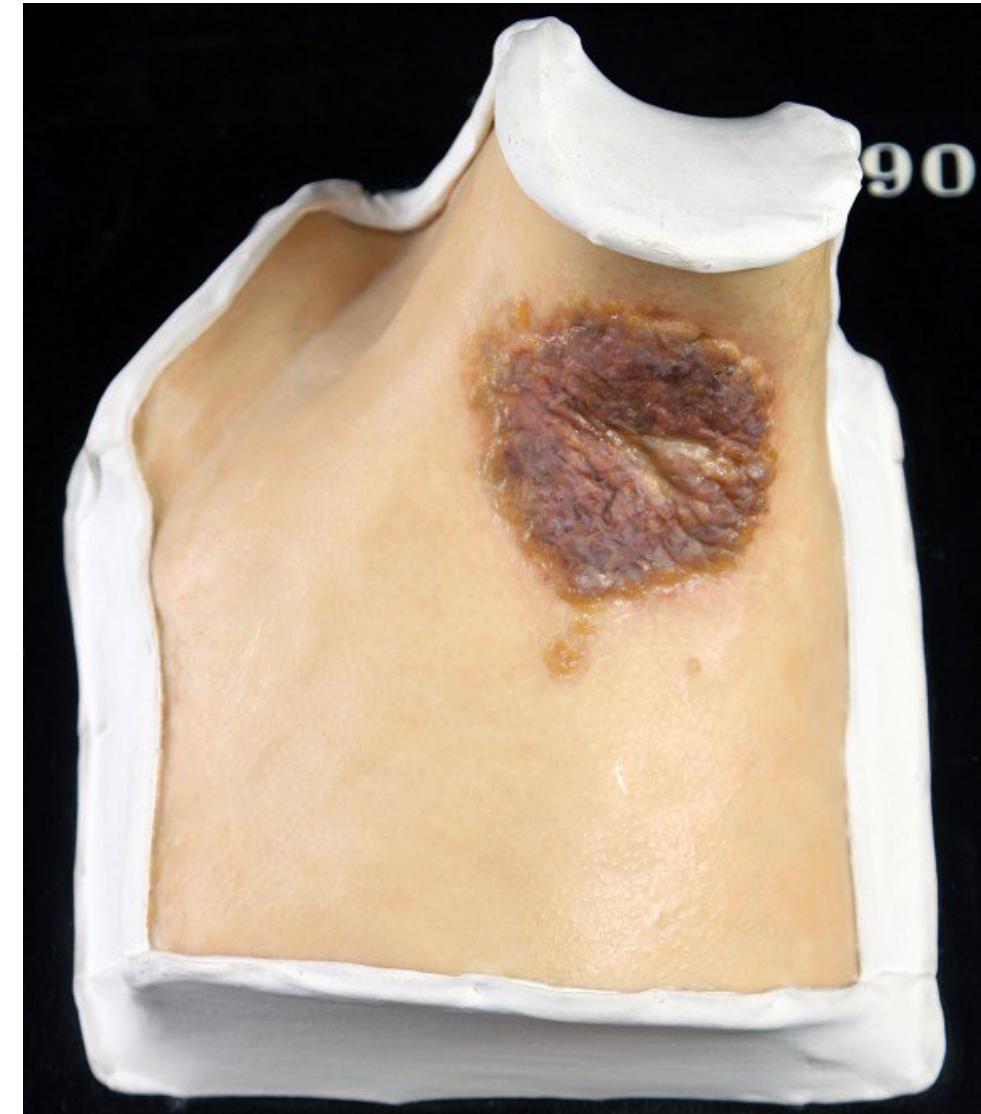
- 3. **Иммунологические методы:**

ПИФ – супрабазально обнаруживаются отложения IgG и комплемента.

РНИФ – обнаружение высоких титров аутоантител (IgG) к белкам десмосом – плактоглобину и десмоглеину-3.



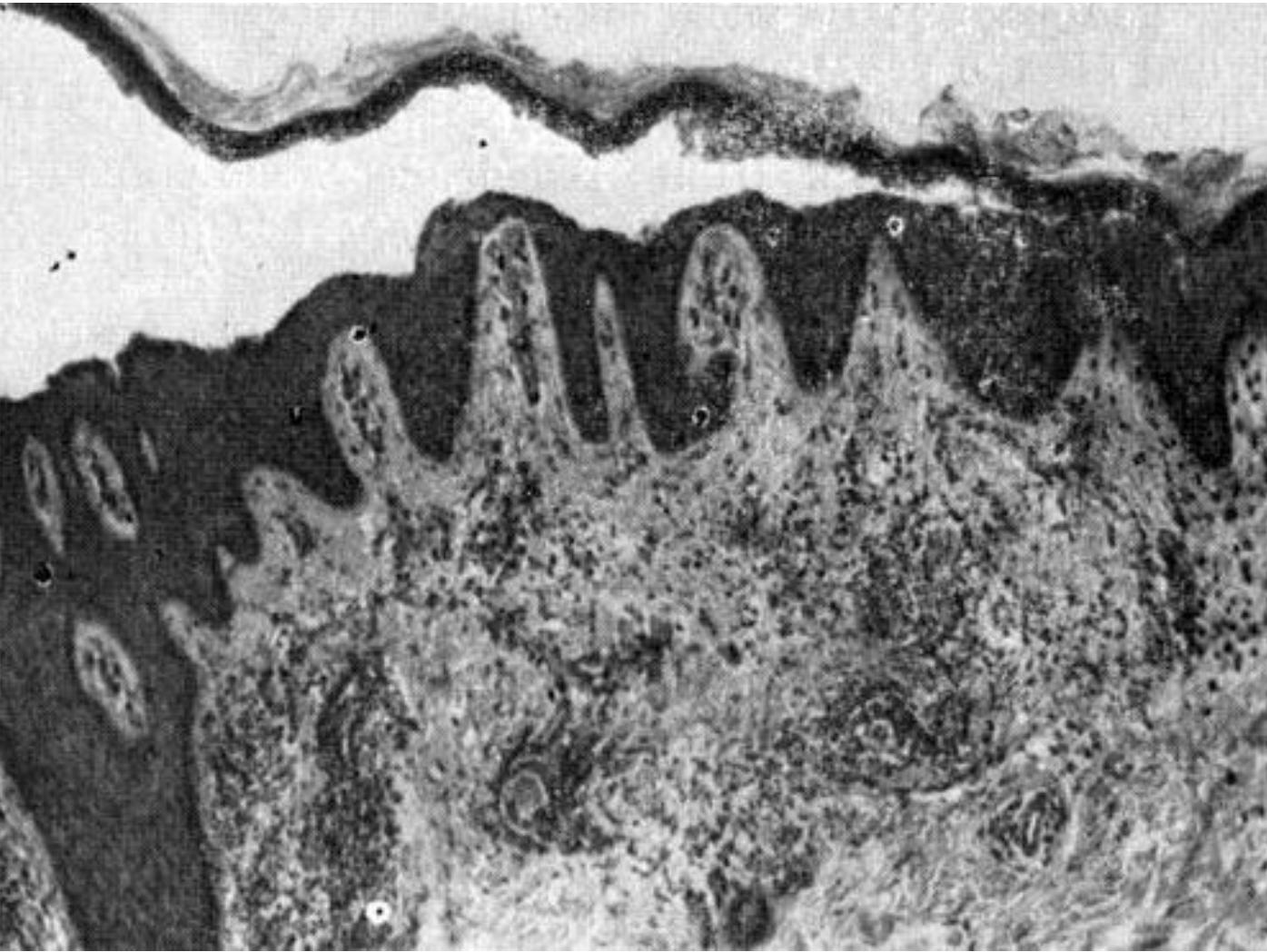
Pemphigus vegetans.



Pemphigus vegetans.

Листовидная пузырчатка (pemphigus foliaceus)





Акантолиз в области зернистого слоя эпидермиса с образованием субкорнеального пузыря.



Гистопатологическая картина листовидной пузырчатки:

- Наличие внутриэпидермальных щелей и поверхностных пузырей, локализующихся под зернистым или роговым слоем эпидермиса.
- В старых очагах - гиперкератоз, паракератоз, дегенеративные изменения в зернистом слое - акантолиз и **дискератоз зернистых клеток (напоминающих «зерна» при болезни Дарье)** – патогномоничный признак листовидной пузырчатки.
- В дерме – умеренная воспалительная инфильтрация верхних её слоев, иногда со значительной примесью эозинофилов.

Клиника:

- Слизистые оболочки обычно не поражаются.
- Типичная локализация – волосистая часть головы, лицо, грудь, спина.
- На неизмененной или слабо гиперемированной коже возникают плоские, дряблые вялые пузыри с морщинистой покрышкой, быстро трансформирующиеся в слитые чешуйко-корки.
- В складках кожи эрозии частично покрыты мацерированным эпидермисом, отделяют клейкий экссудат с неприятным запахом (за счет развития бактериальной и дрожжевой флоры).
- На месте образованных прежде эрозий под чешуйко-корками вновь появляются поверхностные пузыри со скучным содержимым, что приводит к образованию наслоений в виде желтовато-коричневых чешуйко-корок, напоминающих слоёное тесто или спрессованные листья.
- Симптом Никольского резко выражен в очаге и вблизи от него.
- Очаги поражения склонны к периферическому росту и слиянию вплоть до развития вторичной эксфолиативной эритродермии.
- Кожа при эксфолиативной эритродермии тёмно-красная, появляются трещины и мокнущие в складках и области суставов.
- Субъективно больных беспокоит постоянное жжение, зуд, боль в области поражения, зябкость, ухудшение общего состояния, лихорадка.
- По мере прогрессирования вторичной эксфолиативной эритродермии нарастает слабость, кахексия, отмечается дистрофия волос и ногтей.

Диагностика:

1. Цитологические:

обнаружение акантолитических клеток пемфигуса в мазках отпечатках со дна свежих эрозий.

2. Иммуноморфологические

ПИФ и РНИФ – обнаружение сетевидно фиксированных аутоантител в межклеточных пространствах эпидермиса (аналогично вульгарной пузырчатке)

Себорейная (эритематозная) пузырчатка (pemphigus erythematosus).



Гистологическая картина себорейной пузырчатки:

- Из-за высокого уровня акантолиза клетки Тцанка не всегда могут быть обнаружены.
- Субкорнеально и под зернистым слоем – щели и плоские пузыри, вакуольная дегенерация базалиоцитов; утолщение базальной мембранны и фолликулярный гиперкератоз.
- В дерме – расширение капилляров и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты.
- В зоне базальной мембранны - флюoresцирующие антитела виде полосовидных гомогенных отложений .

Клиника:

- Начинается с поражения лица или волосистой части головы с последующим распространением на грудь, межлопаточную область, крупные складки и другие участки кожного покрова.
- Слизистые оболочки и конъюнктива глаз вовлекаются редко. Первые проявления на СОПР могут быть единственными симптомами заболевания на протяжении недель, месяцев и даже лет. Чаще поражения локализуются на щеках, неба, глотки, языка, губ.
- Первоначальные высыпания представлены розово-красного цвета бляшками диаметром от 2 до 5 см, с четкими границами, округлыми и неправильными очертаниями. Их поверхность может быть покрыта белыми, сухими, плотно сидящими или жирными желтовато-коричневыми чешуйками, корками; сходство с очагами эритематоза усиливается при локализации процесса на носу и щеках в виде бабочки или на волосистой части головы.

Клиника

- Центральная часть папул, особенно бляшек, нередко западает, а периферическая окаймлена бахромкой отслаивающегося эпидермиса.
- Со временем появляются пузыри.
- Себорейная пузырчатка может трансформироваться в вульгарную или листовидную пузырчатку.
- Симптом Никольского положительный.
- Эритематозная пузырчатка протекает длительно, сравнительно доброкачественно.



Диагностика:

1. Цитологические критерии:

- обнаружение дискератотических кератиноцитов и лейкоцитов в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий;
- из-за высокого уровня акантолиза с трудом обнаруживаются клетки Тцанка.

2. Иммунологические критерии:

- ПИФ - фиксированные (гомогенно, полосовидно) энтиэпителиальные антитела класса IgG и С3 - комплемента в зоне базальной мембранны субэпидермально (результат аналогичен таковому при дискоидной красной волчанке);
- РНИФ выявляет высокие титры антител класса IgG против антигенных компонентов межклеточной субстанции эпидермиса и антиядерные антитела (аналогично системной красной волчанке).

Лечение:

Этапы лечения	Средства лечения	Способ применения	Цель использования	Механизм действия
Общее лечение (проводится дерматологом, эндокринологом) противовоспалительные средства	Глюкокортикоиды (преднизолон, триамцинолон, дексаметазон)	Преднизалон в ударных дозах в зависимости от состояния больного от 50–80 мг/сут, триамцинолон по 40–80 мг/сут, дексаметазон по 8–10 мг/сут до прекращения высыпаний и почти полной эпителизации эрозий. Уменьшение суточной дозы гормона медленное, сначала на 5 мг через каждые 5 дней. Суточную дозу уменьшают до тех пор, пока не будет определена минимальная доза, при которой не будут появляться свежие высыпания (поддерживающая доза). Эта доза глюкокортикоида обычно составляет 10–15 мг	Противовоспалительное и противоаллергическое действие	Выраженное противовоспалительное действие, снижение проницаемости капилляров и клеток, уменьшение отека, всасывания токсичных веществ из очага воспаления, выраженное антигистаминное действие. Угнетают активность гиалуронидазы, тормозят синтез простагландинов, стабилизируют мембрану лизосом, сокращают и ослабляют фазу альтерации, подавляют лимфоцитоз
	Цитостатики	Метотрексат 35–50 мг 1 раз в неделю одновременно с приемом глюкокортикоидов в начале лечения		Угнетают индуцированные антигеном кооперативные реакции иммунных клеток, пролиферацию лимфоцитов, синтез антител
профилактические средства	Препараты калия, аскорбиновая кислота	Хлорид калия (ацетат калия, лактат калия, оротат калия) по 2–3 г в день. Аскорбиновая кислота в больших дозах (1–3 г/сут)	Профилактика осложнений при приеме больших доз преднизолона	Дополнительное введение калия во избежание гипокалиемии
	Анаболические гормоны и препараты кальция, с 3–4-го месяца тирокальцитонин	По схеме	Профилактика остеопороза	Ионы кальция необходимы для формирования костной ткани

Местное лечение				
обезболивание	5% мазь пиромекаина, тримекаин 2% раствор	Аппликации на 3—5 мин., ротовые ванночки	Уменьшить болевые ощущения	Блокируют чувствительные окончания нервных волокон слизистой оболочки полости рта
протеолитические ферменты	Трипсин, химопсин и др.	Аппликации на очаг поражения на 5—10 мин.	Лизис некротических масс и их удаление	При местном воздействии расщепляют некротизированные ткани и фибринозные образования
антисептики	Перекись водорода 0,5—1% раствор, хлоргексидин 0,06% раствор	Ротовые ванночки	УстраниТЬ или ослабить влияние вторичной микрофлоры на поврежденную слизистую оболочку рта, уменьшить или прекратить кровоточивость эрозий, устраниТЬ неприятный запах изо рта	Атомарный кислород является сильным окислителем и оказывает антисептическое, противовоспалительное действие
глюкокортикоиды	0,5% преднизолоновая мазь	Аппликации	Уменьшить воспаление и отечность слизистой оболочки рта	Снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек, оказывает антигистаминное действие
Санация полости рта	Лечение кариозных зубов, лечение заболеваний пародонта, осложнений кариеса	По общепринятым методикам	УстраниТЬ очаги хронической инфекции	Устранияет патогенное влияние вторичной микрофлоры, местных раздражающих факторов

- **Диета** с ограничением поваренной соли и количества жидкости, прием витаминов, особенно витамина С. Питание должно быть преимущественно белковым с ограничением жиров и углеводов.
- **Прогноз** даже при правильном и своевременном лечении остается неблагоприятным.