

# Пузырные дерматозы

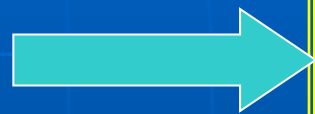
А.Ю.Родин

# Расположение пузырей

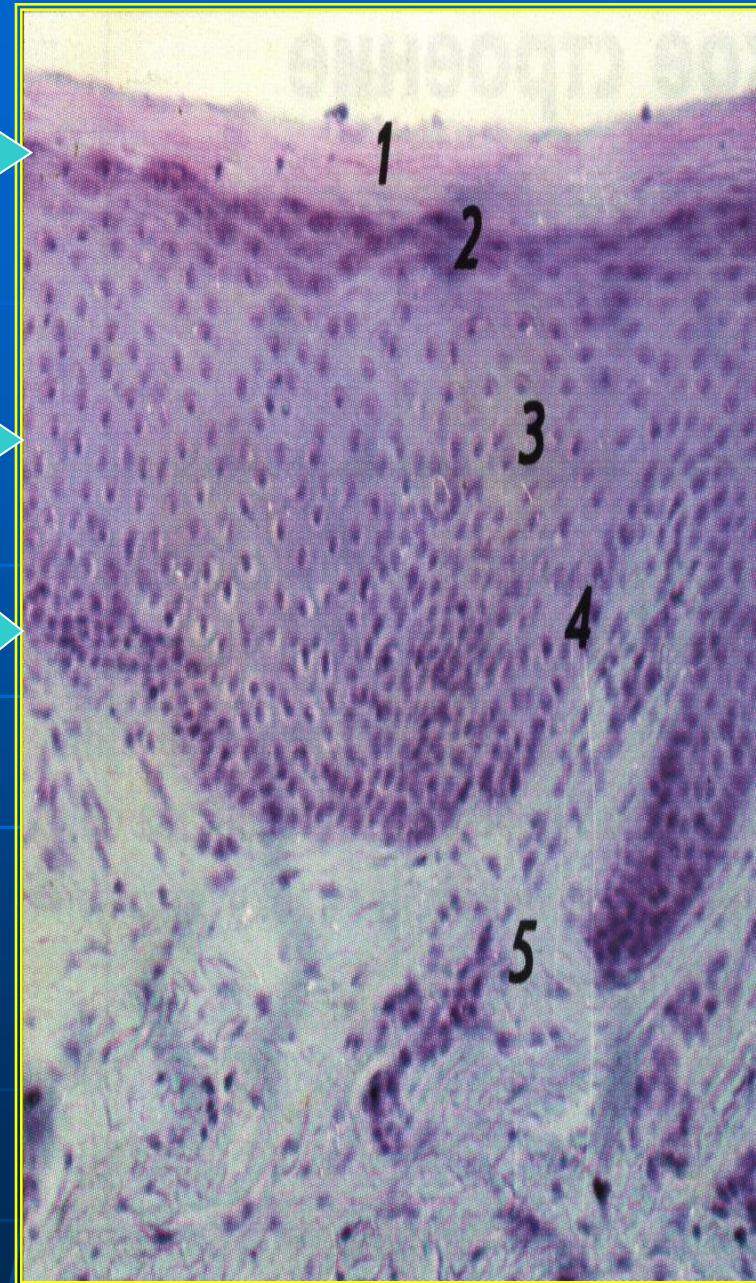
Субкорнеально



Интраэпидермаль  
но



Субэпидермаль  
но



▶ Гистологические механизмы формирования полостных элементов

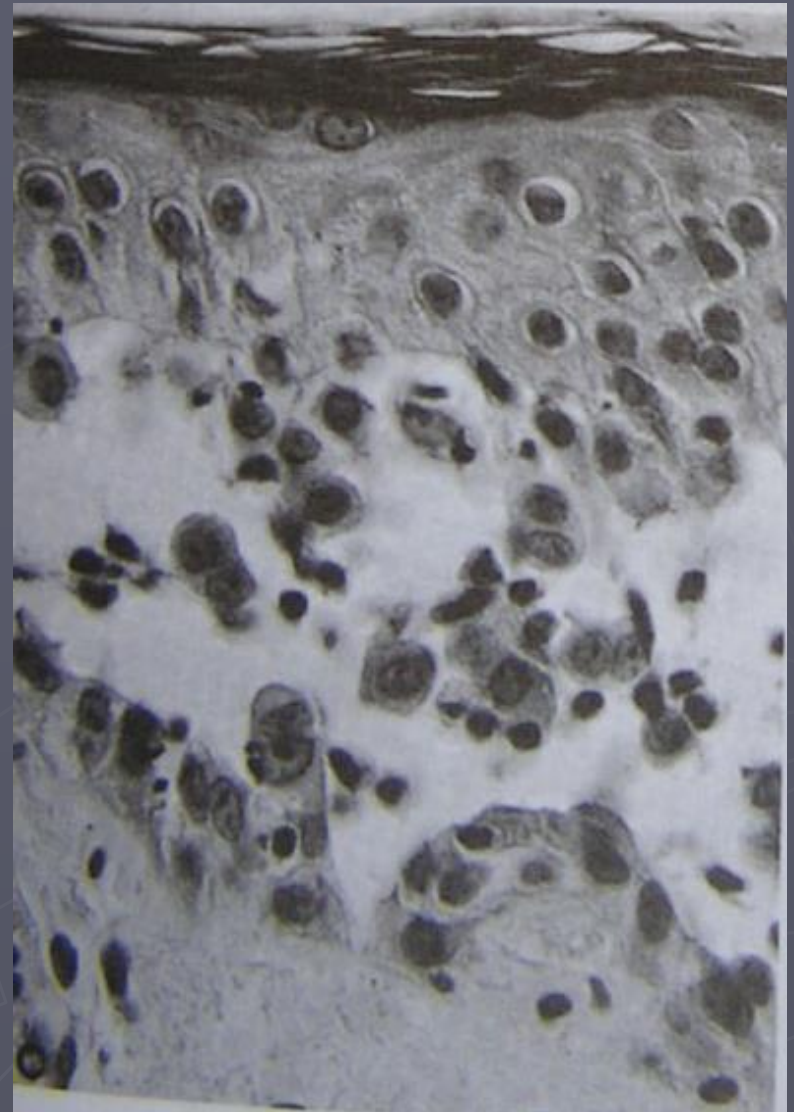
▶ 1. СПОНГИОЗ.

Межклеточный отёк клеток шиповатого слоя. Серозная жидкость в межклеточных контактах расширяет промежутки между клетками, что приводит к разрыву десмосом и образованию многокамерных пузырьков (дерматиты, экзема, дисгидроз).



## ▶ **ВАКУОЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ.**

Внутриклеточный отёк базальных клеток. В их цитоплазме появляются вакуоли, оттесняющие ядро к периферии, в крайнем проявлении — образование субэпидермальных пузырей (красная волчанка).



- ▶ **БАЛЛОНИРУЮЩАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ.**  
Резко выраженный отёк эпидермоцитов и разрушение межклеточных мостиков, в результате чего развивается ограниченный акантолиз с образованием пузырей, в которых свободно плавают дистрофически измененные эпидермоциты (вирусные дерматозы - простой и опоясывающий герпес).

▶ **АКАНТОЛИЗ.** Потеря связи между шиповатыми клетками, в результате чего появляются щели и внутриэпидермальные пузыри (акантолитическая пузырчатка, импетиго и др.).

▶ **ЭПИДЕРМОЛИЗ.** Разрыв якорных тонофиламентов базальных клеток, результатом чего является образование субэпидермальных пузырей (герпетиформный дерматоз Дюринга, неакантолитическая пузырчатка, токсический эпидермонекролиз Лайелла, врожденный буллезный эпидермолиз).



# Пузырные дерматозы

- Группа заболеваний различного генеза, но объединенных по признаку мноморфности высыпаний (пузыри), реже сочетающиеся с другими морфологическими элементами (дерматоз Дюринга).
- В эту группу отнесены акантолитическая пузырьчатка, неакантолитическая пузырьчатка, врожденный буллёзный эпидермолиз, дерматоз Дюринга.

# Акантолитическая пузырьчатка (истинная)

Это заболевание с хроническим волнообразным течением с развитием пузырей на неизменённой коже и слизистых, имеющих тенденцию к генерализации с нарушением общего состояния больных. Чаще развивается в возрасте 40-60 лет, около 70% больных составляют женщины.



**Акантолитическая пузырьчатка** – хронический буллёзный дерматоз, развивающийся у лиц с наследственной предрасположенностью, при отсутствии или неадекватной терапии, торпидности к лечению или осложнениях основной терапии приводящий к летальному исходу.

# Этиология

акантолитической пузырьчатки остаётся невыясненной. При пузырьчатке выявлены обменные нарушения (водно-солевого обмена, окислительно-восстановительных ферментов, обмена тирозина и т.д.), эндокринная патология (дисфункция половых желез, надпочечников). В настоящее время ведущую роль в патогенезе отводят аутоиммунным изменениям.

- Считается, что у пациентов, генетически предрасположенных к развитию акантолитической пузырьчатки, **антигенпредставляющие клетки Лангерганса** распознают компоненты десмосом, соединяющих шиповатые клетки эпидермиса, как чужеродные, презентуя их антиген Т-лимфоцитам. Последние активируют синтез В-лимфоцитами аутоантител против десмосом шиповатых клеток, разрывая их.

- Аутоантитела (иммуноглобулины класса G), откладываяются в области тонофиламентов (десмосом), соединяющих шиповатые клетки. В результате происходит образование многочисленных продольных трещин в толще эпидермиса, заполняющихся серозным экссудатом (процесс называется "акантолиз", отсюда и название болезни) с образованием интраэпидермального пузыря.

# Клиника.

В зависимости от преобладающих клинических проявлений различают 4 формы истинной акантолитической пузырчатки:

- 1. вульгарная пузырчатка
- 2. вегетирующая
- 3. листовидная (эксфолиативная)
- 4. себорейная (синдром Сенира-Ашера)

# Вульгарная пузырьчатка

- Встречается в 75% всех случаев акантолитической пузырьчатки и отличается злокачественностью течения. До использования кортикостероидов в прежние время смерть больных наступала в сроки от нескольких месяцев до 2-х лет.

- **Клиническим проявлением** заболевания являются пузыри, возникающие на неизменной или слегка гиперемизированной коже. Размеры пузырей варьируют от горошины до грецкого ореха. Дерматоз начинается, как правило, с полости рта, а затем высыпания появляются на коже туловища, складок, гениталий, лице.

- Содержимое пузырей вначале серозное, через 1-2 дня становится "лимонным", реже геморрагическим и мутным. Первоначально покрышки пузырей напряжены, плотные, затем становятся дряблыми и под тяжестью экссудата изменяют свою форму до грушевидной.



# Клинические пробы

- При надавливании на покрывку пузыря можно увидеть, как жидкость отслаивает прилегающие видимо здоровые участки эпидермиса и площадь пузыря увеличивается в диаметре (**симптом Асбо-Ганзена**). Акантолиз (потеря связи между шиповатыми клетками эпидермиса) лежит в основе ещё одного клинического симптома – **Никольского**.

- Если потянуть за обрывок покрывки пузыря происходит клиновидная отслойка видимо здорового эпидермиса (иногда на несколько сантиметров - **краевой симптом Никольского**).
- При трении на вид здоровой кожи или её поскабливании тупым предметом между пузырями или эрозиями происходит "сдвигание" верхних слоев эпидермиса (**отдалённый симптом Никольского**).

- При разрыве покрышки пузырей образуются ярко-красные влажные эрозии. Вследствие присоединения вторичной инфекции поверхность часто покрывается гнойным налётом. Эрозии покрываются корочками, которые после эпителизации отторгаются.



- У большинства больных появление пузырей не сопровождается никакими субъективными ощущениями, но наличие многочисленных эрозий вызывает жжение, боль при глотании и движении. Симптомы акантолиза (Асбо-Ганзена, Никольского) положительны только в фазе обострения.



# Различают несколько фаз в течении пузырчатки:

- Начальная стадия. Появляются единичные или реже множественные пузыри небольших размеров. Они существуют несколько дней, эрозии после разрушения их покрышек быстро эпителизируются. **Симптомы акантолиза не всегда положительны.** Начальная стадия может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев.

- Фаза обострения или генерализации. Характеризуется появлением более крупных множественных пузырей, образующиеся эрозии сливаются в обширные очаги розово-красного цвета, нередко покрытые фибринозным налётом или толстыми рыхлыми корками.

- Одновременно или раньше процесс распространяется на слизистые полости рта, гениталии. Самочувствие больных резко ухудшается: лихорадка, бессоница, затруднение глотания, боли и симптомы интоксикации. Симптомы акантолиза резко положительны. Без кортикостероидов больные быстро погибают.

- Заключительная стадия. Под влиянием кортикостероидной терапии прекращается подсыпание пузырей, эрозии постепенно эпителизируются, восстанавливается работоспособность.
- Другим исходом является присоединение вторичной инфекции (пневмония, сепсис), в дальнейшем кахексия и смерть.



# Вегетирующая пузырьчатка.

- Является вариантом истинной пузырьчатки и встречается реже. Процесс начинается с полости рта. На коже чаще высыпания локализируются в области подмышечных впадин, паховых складок, промежности. Пузыри по размеру мельче, чем при вульгарной пузырьчатке.

- После вскрытия пузырей вследствие раздражения и мацерации кожи в складках развиваются вегетации – разрастания сосочкового слоя дермы и эпидермиса на 1-2 см над уровнем кожи.



- На поверхности красных вегетаций скапливается обильное отделяемое, которое быстро разлагается, издавая чрезвычайно неприятный запах.
- Без адекватной терапии заболевание через несколько недель или месяцев заканчивается летально.

# Листовидная пузырчатка (эксфолиативная).

- При этой форме только в начале бывают более или менее выраженные пузыри. В последствии, при нарастании явлений акантолиза, развивается универсальное поражение кожи, напоминающее эксфолиативную (листовидную) эритродермию.

- При этом легко отслаиваются верхние слои эпидермиса, огромные участки кожи представляются в виде сплошных эрозий или корковых наслоений, напоминающих слоёное тесто. Течение тяжёлое, у детей прогноз хуже.



## Себорейная пузырьчатка (синдром Сенира-Ашера).

- Заболевание начинается с кожи лица (где корки и чешуйки напоминают "бабочку", как при **красной волчанке**), затем распространяется на волосистую часть головы, кожу груди, спину. При этом эритематозно-сквамозные очаги без выраженных пузырей напоминают **себорейный дерматит**. Классические пузыри могут появиться только через несколько месяцев или даже лет

# Диагностика акантолитической пузырчатки.

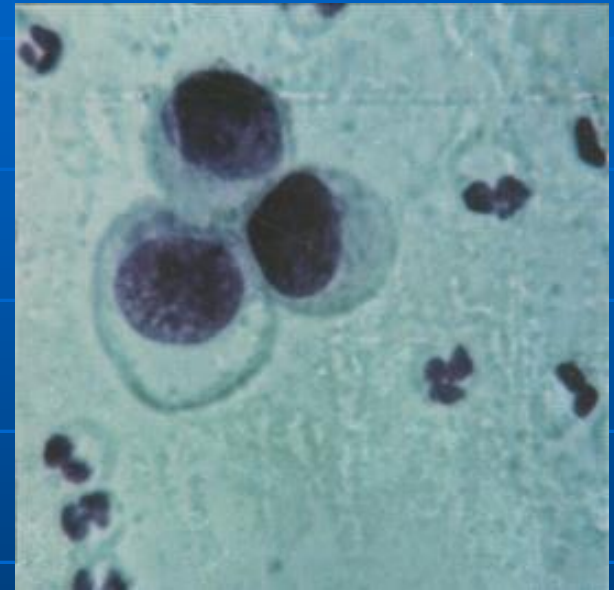
- Основывается на типичной клинической картине, симптомах акантолиза (Никольского и Асбо-Ганзена) и **обязательном обнаружении** акантолитических клеток Тцанка в мазках-отпечатках со дна эрозий или с нижней поверхности крышки пузырей.

- **Акантолитические** **клетки** представляют собой дегенеративно-измененные шиповатые клетки эпидермиса. Они более мелкие, чем нормальные клетки, ядра очень крупные, тёмноокрашенные, занимают почти всю клетку с тонкой полоской светло-голубой цитоплазмы.

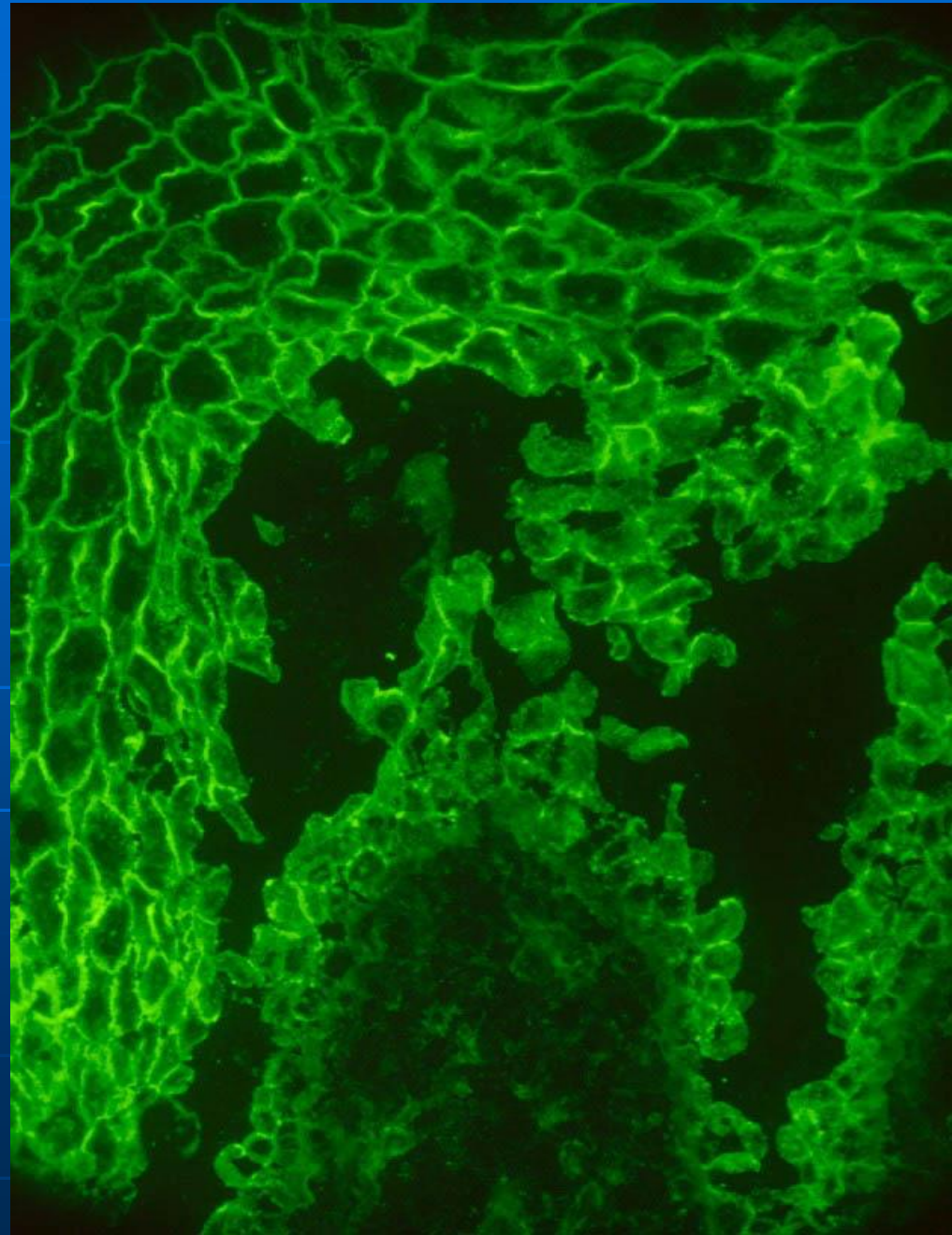


# Клетки Тцанка – акантолитические клетки

При исследовании отпечатков свежих эрозий лежащие свободно в межклеточном пространстве **клетки Тцанка** с гиперхроматично окрашенным ядром. Такие соскобы составляют базис для быстрой лабораторной диагностики пузырчатки – Тцанк-тест.



- Одним из методов диагностики является выявление **иммунофлюоресцентным методом** отложений светящегося IgG в области межклеточных контактов шиповатых эпидермоцитов.



# Лечение.

- По жизненным показаниям назначают системные кортикостероиды. Лечение начинают с ударных доз (таблетированный преднизолон 1мг/кг веса, инъекционный – от 90 до 400 мг, у детей – не более 20 мг в таблетках). Прекращение новых высыпаний, уменьшение экссуdatивных явлений является сигналом для снижения суточной дозы кортикостероидов.

- Принцип дальнейшего лечения состоит в определении минимальной суточной дозы стероидов, при которой новые высыпания не появляются (обычно это 0,5 – 4 таблетки преднизолона в сутки). Это так называемая **поддерживающая доза**, которую больные принимают в течении длительного времени, часто пожизненно.

- Периодически на фоне приёма поддерживающей дозы у больных развивается обострение, тактика лечения в этом случае аналогичная выше описанной. Учитывая нарушения водно-электролитного обмена, а также с целью нейтрализации побочных действий длительно принимаемых стероидов рекомендуют **анаболические стероиды** (нормализация белкового обмена - нерабол, ретаболил, метандростенолон и др.),

- препараты **калия** (поскольку усиленно выводится из организма на фоне приёма стероидов), **кальция** (возможность развития остеопороза), **иммуностимуляторы и антибиотики** (выраженное иммунодепрессивное действие стероидов), **витамины** (С – нарушение целостности сосудистой стенки, В – нормализация обмена веществ), при необходимости – инфузионная терапия, гемосорбция, плазмоферез, гемотрансфузии.

# Местная терапия.

- Ванны с марганцовкой, смазывание эрозий водными растворами анилиновых красителей, полоскание полости рта фурациллином, стероидные и эпителизирующие мази – вульнузан, солкосерил, пантенол, облепиховое и шиповниковое масло, куриазин и т.д.

# ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТОЗ ДЮРИНГА

- Это заболевание рассматривают как хронически-рецидивирующий аллергический дерматоз, проявляющийся полиморфизмом высыпаний на коже и слизистых.
- По современным представлениям в основе патогенеза лежит глютеновая энтеропатия тощей кишки (отсюда другое название "глютеновая болезнь").



- Нарушение всасывания обусловлено ферментопатией, ведущей к сенсебилизации, непереносимости **глютена или клейковины** – составной части белка злаковых растений.
- Т.о. дерматоз Дюринга является полиэтиологическим синдромом, развивающимся у лиц, страдающим изменениями тонкого кишечника с нарушением процесса всасывания, т.е. синдромом мальабсорбции и последующим формированием иммуноаллергических реакций.

- Последние проявляются образованием циркулирующих иммунных комплексов с отложением на ретикулиновых волокнах дермальных сосочков IgA и выработкой антиретикулярных антител к базальной мембране. В связи с этим, формирование пузырей будет происходить субэпидермально (на базальной мембране).

# Клиника.

- Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще в 30-40 лет. Для него характерна выраженная сезонность (улучшение в осенне-зимний период).
- Обычно начало заболевания постепенное, но у детей может быть острым и сопровождаться субфебрилитетом, недомоганием, диспептическими явлениями и артралгией.

- Для высыпаний характерен истинный полиморфизм: одновременно появляются пузырьки, пузыри, папулы, волдыри на ограниченных эритематозных участках. Затем появляются вторичные морфологические элементы: корочки, эрозии, эксфолиации и т.д. Характерна сгруппированность сыпи по типу герпеса

- Излюбленной локализации не отмечено, но часто высыпания расположены на коже туловища (пояснично-крестцовая область), ягодицах, разгибательных поверхностях конечностей.



- Для дерматоза Дюринга типичными являются бледно-желтые пузыри диаметром до 1 см. Они могут сливаться в более крупные пузыри, с последующим ссыханием с образованием корок или быстро эпителизирующихся эрозий.

- Высыпания сопровождаются выраженным жжением, зудом и болезненностью, **усиливающимися к вечеру.**
- Слизистые оболочки поражаются значительно реже, чем при вульгарной пузырчатке (10%) и никогда не бывают первым проявлением болезни.

# Герпетический дерматит Дюринга у ребенка





# Диагностика.

- Диагноз герпетиформного дерматоза Дюринга основывается на наличии субэпидермального пузыря (выявляемого гистологически), характерной клиники, эозинофилии в крови и содержимом пузырей, отсутствии акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозии и соответственно отсутствию симптомов акантолиза (Никольского, Асбо-Ганзена). Путем постановки иммунофлюоресцентного теста в зоне базальной мембраны выявляют отложения IgA.

- У больных отмечается повышенная чувствительность к галогенам: йоду, брому. Поэтому в сомнительных случаях для диагностики используют **пробу Ядассона** (аппликации на кожу 50% мази калий йод или приём внутрь 3-5% раствора К или Na йодида). При приеме внутрь отмечается обострение процесса, при наружном применении на месте наложения мази через 24-48 часов возникают новые, чаще пузырьные высыпания.

# Лечение.

- Лечение необходимо проводить на фоне безглютеновой диеты: исключение из пищи пшеницы, риса, овса, ржи, ячменя, проса и др. злаков, а также продуктов, содержащих йод (морская рыба, морская капуста, йодированная соль, зубная паста с фтором и др.).

- Перед назначением лечения необходима коррекция желудочно-кишечного тракта, обследование функции двенадцатиперстной кишки, санация очагов фокальной инфекции и особенно исключение злокачественных новообразований внутренних органов, т.к. дерматоз Дюринга часто является паранеопластическим маркером.

- Основным средством во всех возрастных группах является назначение **сульфонов**. Наиболее часто назначается ДДС (диаминодифенилсульфон), дапсон, диуцифон, авлосульфон и т.д. Препараты назначают циклами по 5-6 дней с интервалами 1-3 дня, всего 3-6 циклов.

- При отсутствии сульфонов иногда эффективно назначение сульфаниламидов. Однако при буллёзном варианте дерматоза сульфоны могут быть неэффективны, в этом случае подключают глюкокортикостероиды в дозе 20-40 мг преднизолона в течение 2-3 недель.

- Наряду с препаратами сульфонового ряда необходимо назначать аскорбиновую кислоту, рутин, витамины группы В, никотиновую кислоту, препараты кальция.
- Из наружных средств применяют анилиновые красители, кортикостероидные мази, аэрозоли.

# Врожденный буллёзный эпидермолиз

- Заболевание относится к генодерматозам, т.е. наследственным заболеваниям, связанным с мутацией генов. Этиопатогенез нельзя считать установленным. Первичным патогенетическим фактором считают генетически обусловленный дефект в структуре дермы, в результате чего повышается активность коллагеназы, уменьшаются или отсутствуют эластические волокна.



- Считается, что причиной заболевания является наследственное нарушение обмена мукополисахаридов, их деполимеризация, нарушающая ферментативные процессы и физико-химическое равновесие.
- Установлено также нарушение иммунного гомеостаза, в частности иммуносупрессия.

- Различают две основные формы заболевания (всего их около 20): простая и дистрофическая.
- **Простая форма** является доброкачественной, встречается наиболее часто, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Чаще болеют мальчики. **Клиническая картина** заключается в очень быстром (спустя несколько часов) развитии пузырей на коже на месте даже незначительных травм, чаще всего на локтях, коленях, стопах, голенях, ягодицах, кистях, вокруг рта у детей грудного возраста.

- Пузыри возникают на неизменной коже, они поверхностны, с прозрачным или желтоватым (геморрагическим) содержимым. Спустя 2-3 дня пузыри вскрываются с образованием эрозии и формированием на её поверхности корки. Рубцы не образуются, Симптом Никольского отрицательный. Акантолитические клетки не обнаруживаются.



- Отмечается положительная **изоморфная реакция Кёбнера** – на месте трения появляются новые пузыри. Слизистые оболочки поражаются крайне редко. Общее состояние ребёнка обычно не нарушено. К периоду полового созревания течение болезни значительно смягчается, а у многих происходит спонтанное разрешение.

# Дистрофическая форма.

- В зависимости от характера наследования различают гиперпластическую и полидиспластическую формы.
- Гиперпластическая форма наследуется аутосомнодоминантно и характеризуется спонтанным появлением пузырей на коже, реже слизистой полости рта в возрасте 4-10 лет. На месте пузырей формируется рубцовая атрофия. Кожа сухая, отмечается дистрофия ногтей, ладонно-подошвенный гиперкератоз, аномалии зубов.

- Полидиспластическая форма.

Наследование аутосомно-рецессивное.  
Является самой тяжелой формой врожденного буллёзного эпидермолиза. Многочисленные крупные пузыри с геморрагическим содержимым (иногда в первые дни жизни) возникают самопроизвольно и не связаны с механическим воздействием.

- Возникающие на их месте эрозии кровоточат, они болезненны, иногда сопровождаются вегетациями.
- Заживление проходит в виде рубцовой атрофии.





- Пузыри могут также возникать на слизистой полости рта, пищевода, верхних дыхательных путей, конъюнктивы, результатом чего может быть формирование рубцов - стеноз гортани, пищевода, трахеи, бронхов, кератит с соответствующей тяжелой клинической симптоматикой. Кожа сухая, атрофичная, наблюдаются анкилозы, дистрофии костей, вплоть до рассасывания костных фрагментов кистей и стоп (мутиляция – самопроизвольная ампутация).

- Больные обычно погибают в детском возрасте, но иногда доживают до 25 лет и погибают от общего амилоидоза (отложения амилоидного комплекса в легких, почках, печени и т.д.).

# Лечение.

- Специфических методов лечения не существует.
- Используют общеукрепляющие средства: препараты железа, кальция, J-глобулин, переливание крови, плазмы, витамины А, Е, при обменных нарушениях – анаболические стероиды (ретабол, нерабол, метандростенолон и др.), иммунокорректоры (метилурацил, пентоксил, левамизол и др.).

- Некоторый эффект оказывает сочетание дифенина, окиси цинка и аэвита курсами по 1 месяцу с интервалом 3-4 недели. Положительный эффект, особенно при простой форме наблюдается при применении малых доз антималярийных препаратов (0,1-0,2 г/сутки – хингамин, хлорохин, делагил и др.)

- При летальных формах (тяжелые полидиспластические проявления) применяют большие дозы кортикостероидов в сочетании с антибиотиками и антибактериальными наружными средствами.

- При **местной терапии** покрывку пузыря прокалывают стерильной иглой, применяют анилиновые красители, назначают эпителизирующие и дезинфицирующие наружные средства (масло шиповника, облепихи, ируксол, вульнузан, каратолин, куриазин и т.д.)
- Рекомендуется предохранение от травм, перегреваний, ношение удобной обуви, рациональное трудоустройство.

# **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕМЕЙНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПУЗЫРЧАТКА ГУЖЕРО-ХЕЙЛИ - ХЕЙЛИ**

Носит наследственный характер с аутосомным нерегулярным типом наследования. Отличается длительным течением, отсутствием нарушения общего состояния больного, благоприятным прогнозом в отношении жизни. Причиной заболевания считают наследственный дефект синтеза тонофибрилл, соединяющих шиповатые клетки между собой. В патогенезе важное значение отводят золотистому стафиллококку, дрожжевым грибам и гемолитическим стрептококкам.

- Заболевание начинается у детей старшего возраста, пубертатного периода и подростков. Пузыри небольших размеров, быстро вскрываются и локализуются чаще в складках. Характерным является образование в складках на фоне мацерированной поверхности глубоких, извитых, пересекающихся трещин. Симптом Никольского положителен только в очаге. Течение хроническое, рецидивирующее в весенне-летний период.
- Лечение. См. "Неакантолитическая пузырьчатка".



# НЕАКАНТОЛИТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА

- Чаще всего проявляется в виде **буллёзного пемфигоида и рубцующегося пемфигоида.**
- Буллёзный пемфигоид Лёвера развивается, как правило, у пожилых, чаще женщин. В патогенезе основную роль отводят аутоиммунным процессам, в частности отложению иммуноглобулинов класса G в области базальной мембраны с формированием субэпидермального пузыря.

- Высыпания в виде крупных пузырей очень похожи на таковые при вульгарной пузырчатке, но существуют длительно, поскольку в отличие от истинной пузырчатки покрывкой пузыря является весь эпидермис. В связи с этим симптомы акантолиза отсутствуют. Течение длительное с периодическими рецидивами.

- Рубцующийся пемфигоид.

Полагают, что образование пузырей связано с отложением в области базальной мембраны не только иммуноглобулинов G, но и компонентов компонента С3.

- Характеризуется прежде всего поражением слизистых оболочек, а в дальнейшем у некоторых больных – кожи. Особенностью рубцующегося пемфигоида является то, что на месте пузырей в конечном итоге формируются рубцы, приводящие к развитию спаек и стриктур глотки, пищевода, ануса, уретры и т.д.
- При образовании субконъюнктивальных пузырей рубцевание приводит к завороту века, сморщиванию конъюнктивы, изъязвлению роговой оболочки и слепоте.

# Лечение

- буллёзного и рубцующегося пемфигоида практически одинаковое: витаминотерапия, сульфоны (ДДС, дапсон, диуцифон), противомаларийные препараты, системные кортикостероиды, но в дозировках значительно ниже применяющихся при лечении истинной пузырчатки.