



О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки

Махнева Н.В. • Давиденко Е.Б. • Белецкая Л.В.

Махнева Наталия Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей²
 ✉ 115280, г. Москва, Пересветов пер., 2/3–19, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 784 05 77.
 E-mail: makhneva@mail.ru

Давиденко Елена Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории фундаментальных методов исследования¹

Белецкая Людмила Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаборатории иммуногистохимии отдела клинической патологии³

Аутоиммунная пузырчатка – тяжелое, потенциально смертельное заболевание, поражающее кожу и слизистые оболочки. Оно характеризуется наличием в крови больных аутоантител, относящихся к иммуноглобулинам класса G и направленных против антигенов-мишеней десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия успехи в изучении патогенеза аутоиммунной пузырчатки на молекулярно-биологическом уровне, проблема диагностики и дифференциальной диагностики остается одной из важнейших в дерматологии.

Без своевременного и адекватно назначенного лечения аутоиммунная пузырчатка быстро прогрессирует, поражая большую поверхность кожного покрова и слизистых оболочек, что приводит к инвалидизации, а в ряде случаев и к смерти больных. Правильно и своевременно установленный диагноз способствует назначению адекватных схем лечения и уменьшению риска развития осложнений аутоиммунной пузырчатки.

Ключевые слова: аутоиммунная пузырчатка, диагностика, иммунофлуоресценция.

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Шуйкинская, 1, Российская Федерация

Аутоиммунной пузырчаткой называют группу аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, в развитии которых основная патогенетическая роль принадлежит циркулирующим иммуноглобулинам G (IgG)-аутоантителам к антигенам межклеточной связывающей субстанции (МСС) многослойного плоского эпителия (рис. 1)

[1, 2]. Без лечения препаратами глюкокортикостероидного ряда заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально [3]. Основным методом лечения аутоиммунной пузырчатки является применение больших доз системных глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон) и цитостатиков (азатиоприн, метотрексат) [4, 5].

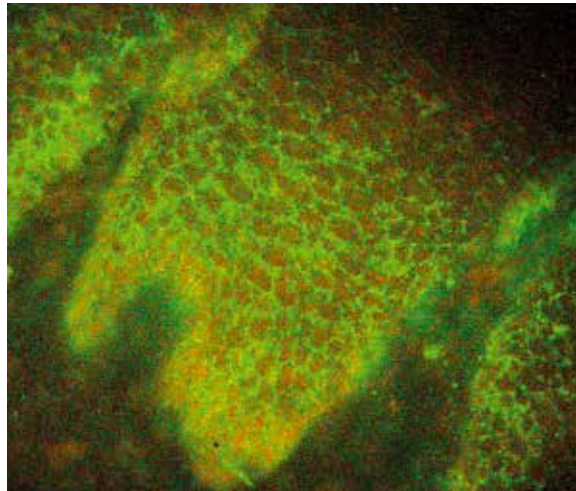


Рис. 1. Криостатный срез кожи теленка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлуоресценции. $\times 400$. Реакция IgG-аутоантител в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса

При аутоиммунной пузырчатке одной из наиболее актуальных проблем представляется своевременная и правильная постановка диагноза. Это позволяет подобрать патогенетически обоснованную схему лечения и тем самым способствовать сохранению жизни пациента. Так, при обследовании 34 больных с впервые диагностированной аутоиммунной пузырчаткой мы отметили, что у большинства (40%) из них правильный диагноз выставлялся более чем через полгода после появления первых признаков заболевания, у 28,6% – в течение первых 6 месяцев, у 17,1% – 3 месяцев, у 11,4% – 2. И лишь у 2,9% больных правильный диагноз был поставлен в течение 1-го месяца болезни (рис. 2). Среди первоначально диагностируемых заболеваний встречались афтозный стоматит, гингивит, гнойный тонзиллит, фарингит, стрептостафилодермия, буллезная форма токсидермии, многоформная экссудативная эритема, псориаз, плоскоклеточный и базальноклеточный рак многослойного плоского эпителия. В связи с этим больные получали лечение у смежных специалистов. Лишь отсутствие клинически положительного эффекта от проводимой терапии заставляло специалистов заподозрить аутоиммунную пузырчатку и провести дифференциальную диагностику с помощью современных высокотехнологичных методов исследования [6].

Приводим собственные клинические наблюдения, позволяющие оценить важность комплексного подхода к постановке диагноза с использованием наукоемких технологий.

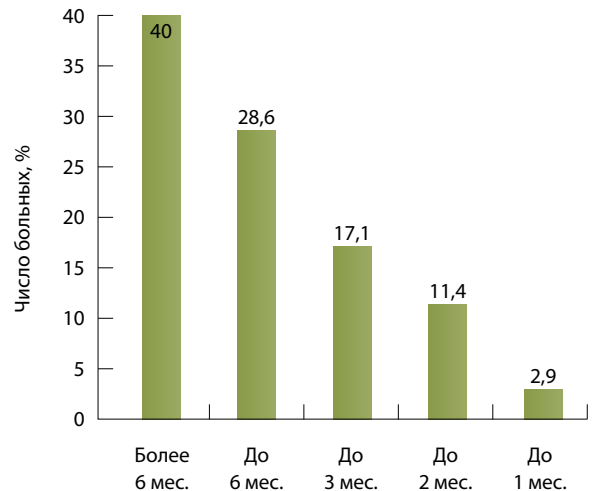


Рис. 2. Длительность течения аутоиммунной пузырчатки до постановки диагноза

Наблюдение 1

Больной К., 76 лет. Около полутора лет назад он впервые обнаружил эрозии на слизистой оболочке полости рта. К врачу не обращался, самостоятельно полоскал полость рта отварами трав. Лечение эффекта не оказало, эрозии постепенно увеличивались в размере. Через 2 месяца больной отметил на коже левой скуловой области появление быстро вскрывающихся пузырей и эрозий, покрытых геморрагическими корками. Дерматологом по месту жительства была заподозрена герпетическая инфекция и назначено лечение: ацикловир перорально 1000 мг/сут 5 дней, линкомицин перорально 1000 мг/сут 7 дней, примочки с борной кислотой.

На фоне применения примочек больной отметил резкое распространение кожного процесса, высыпания на коже лица начали сливаться друг с другом. В связи с длительно незаживающими эрозиями онкологом по месту жительства проведено цитологическое исследование: обнаружены атипичные клетки, принятые за базалоидные. Проведено 4 сеанса близкофокусной рентгенотерапии с отрицательным эффектом: эрозии на слизистой оболочке полости рта резко увеличивались в размере, сливались друг с другом; присоединилась вторичная инфекция на коже.

В Московском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере при цитологическом исследовании на дне эрозивных дефектов слизистой оболочки полости рта обнаружены акантолитические клетки. 21.09.2011 больной был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»



Рис. 3. Клинические проявления вульгарной пузырчатки у больного К.: **А** – кожа щеки, височной области и **Б** – слизистая оболочка полости рта в области внутренней поверхности щеки при поступлении в кожную клинику МОНИКИ; **Бв** – кожа щеки, височной области на фоне лечения преднизолоном перорально 80 мг/сут и 1 тура метотрексата

(МОНИКИ) для верификации диагноза и проведения терапии.

При поступлении: ведущие жалобы – высыпания на коже лица, слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ. При осмотре: процесс распространенный, несимметричный, локализован на коже лица левой височной и скуловой области, на коже носа, красной кайме губ, слизистой оболочке полости рта. На коже носа – единичный эрозивный дефект с розовым дном, нечеткими границами округлых форм диаметром 0,6 см. Эрозия покрыта плотной сухой серозной коркой. На коже височной области процесс представлен эрозией ярко-розового цвета с нечеткими границами неправильной формы, размером 10×6 см, на поверхности эрозии по всему периметру – обильное гнойное отделяемое, местами видны рыхлые желтоватые корки (рис. 3а). На красной кайме нижней губы имеется единичная эрозия округлой формы, покрытая плотной геморрагической коркой. На слизистой оболочке полости рта (твердое нёбо, внутренняя поверхность щек, десна) процесс представлен множественными склонными к слиянию эрозиями ярко-розового цвета, различного диаметра, с нечеткими границами, фестончатыми краями; по периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия (рис. 3б). Симптом Никольского на коже и слизистой оболочке полости рта – положительный.

Для постановки диагноза использовали цитологический, иммунологический и иммуногистохимический методы исследования. При цитологическом исследовании мазка-отпечатка с эрозии на слизистой оболочке полости рта обнаружено большое количество акантолитических клеток. В сыворотке крови больного циркулирующие IgG-аутоантитела к МСС эпидермиса не выявлены. В клинически интактном участке кожи обнаружена фиксация IgG в МСС базального

слоя волосяного фолликула, а также базального и шиповатого слоев эпидермиса.

Таким образом, по данным анамнеза, клинической картине заболевания и результатам клинико-лабораторного исследования больному диагностирована вульгарная пузырчатка. Проведена глюкокортикостероидная терапия: преднизолон перорально 100 мг/сут с последующим снижением до 80 мг/сут. В связи с длительно незаживающими эрозиями на коже лица одновременно с приемом преднизолона в дозе 80 мг больному была проведена антибиотикотерапия и 1 тур метотрексата по щадящей методике – 7,5 мг перорально. Больной выписан на дозу преднизолона 80 мг/сут. Положительный эффект от проведенной терапии заключался в практически полной эпителизации эрозий на коже, где сохранялись лишь мелкие единичные эрозии, покрытые сухими плотными корками, без гнойного отделяемого (рис. 3в). На слизистой оболочке полости рта оставались единичные эрозии с четкими границами и тенденцией к эпителизации. Больному даны рекомендации по дальнейшему постепенному снижению дозы преднизолона.

Наблюдение 2

Больная Н., 68 лет. Считает себя больной в течение 9 лет, когда впервые заметила появление эрозий на слизистой оболочке полости рта. Наблюдалась у дерматолога и стоматолога по месту жительства. Местное лечение (полоскание полости рта отварами трав) не дало эффекта. В апреле 2002 г. в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» при цитологическом исследовании мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости рта обнаружены атипичные клетки. Диагностирован рак твердого нёба. Проведена радикальная операция с последующим гистологическим исследованием, которое не подтвердило диагноз рака



Рис. 4. Клиническая картина вульгарной пузырчатки у больной Н. в стадии клинической ремиссии на поддерживающей дозе перорального преднизолона 10 мг/сут: **А** – кожа груди и живота чистая, свободна от буллезных высыпаний и эрозий. В области молочных желез, живота на месте разрешившихся эрозий – единичные пятна розового цвета с нечеткими границами, диаметром до 0,3 см; **Б** – кожа спины. На месте эпителизовавшихся эрозий – рассеянные пятна гиперпигментации с нечеткими границами, диаметром до 0,4 см; **В** – слизистая оболочка полости рта (область миндалин, нёба, внутренней поверхности щек) – чистая, бледно-розового цвета, эрозивных дефектов нет

твёрдого нёба. Постепенно патологический процесс распространился на кожу туловища в виде пузырей. Дерматологом заподозрена герпетическая инфекция. Назначены ацикловир перорально 1000 мг/сут и ацикловир в лекарственной форме крема. Лечение было без эффекта.

30.10.2002 больная была госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ. При поступлении: общее состояние больной удовлетворительное. При осмотре: патологический процесс распространенный, локализован на коже груди, спины, живота, слизистой оболочке полости рта. На коже туловища – гиперпигментированные пятна, единичные пузыри размером от 0,5 до 1 см в диаметре с вялой покрывкой и прозрачным содержимым. Симптом Никольского – отрицательный. На слизистой оболочке полости рта процесс представлен обширной эрозивной поверхностью, покрытой белым налетом, с нечеткими границами.

В лаборатории МОНИКИ пересмотрены стекла с цитологическим материалом: соскоб с нёба до оперативного вмешательства. В соскобе на фоне крови и воспалительной инфильтрации отмечаются единичные скопления клеток с признаками атипии ядер, акантолиза в единичных клетках, базофильной цитоплазмой. По цитограмме необходимо было дифференцировать аутоиммунную пузырчатку и плоскоклеточный рак. Консультация патоморфолога: в гистологических препаратах определялись сосочковые выросты стромы, покрытые слоем базальных клеток. Гистологическая картина более всего соответствовала диагнозу «аутоиммунная пузырчатка».

Для уточнения диагноза использовали цитологический, гистологический и иммуногистохимический методы исследования. При цитологическом

исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий слизистой оболочки полости рта обнаружены акантолитические клетки; выявить их на мазках-отпечатках с кожи не удалось. Гистологически в очаге поражения на коже выявлен внутриэпидермальный пузырь, дном которого являлся базальный слой эпидермиса. При иммуноморфологическом исследовании интактного участка кожи прямым методом иммунофлюоресценции обнаружена фиксация IgG в МСС всех слоев эпидермиса.

На основании анамнеза, клинической картины, данных цитологического, гистологического и иммуноморфологического исследований больной был поставлен диагноз «вульгарная пузырчатка». Поражение слизистой оболочки полости рта и кожи представляло собой единый системный процесс. Назначена глюкокортикоидная терапия: преднизолон перорально 80 мг/сут в сочетании с преднизолоном внутримышечно 60 мг/сут ежедневно (всего 9 инъекций). Затем доза инъекционного преднизолона была снижена до 30 мг (2 инъекции) при сохранении дозы перорального преднизолона 80 мг/сут. В течение 3 недель доза перорального преднизолона была снижена до 50 мг/сут, и на этой дозе больная была выписана. Клинически положительным эффектом было отсутствие свежих высыпаний, активная эпителизация эрозий. В течение года доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут. На этом фоне обострений заболевания не было.

Повторно больная обследована в декабре 2011 г. на дозе преднизолона 5 мг/сут. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки свободны от патологических высыпаний (рис. 4). На коже груди, спины визуализируются единичные пятна гиперпигментации розово-коричневатого цвета. Симптом

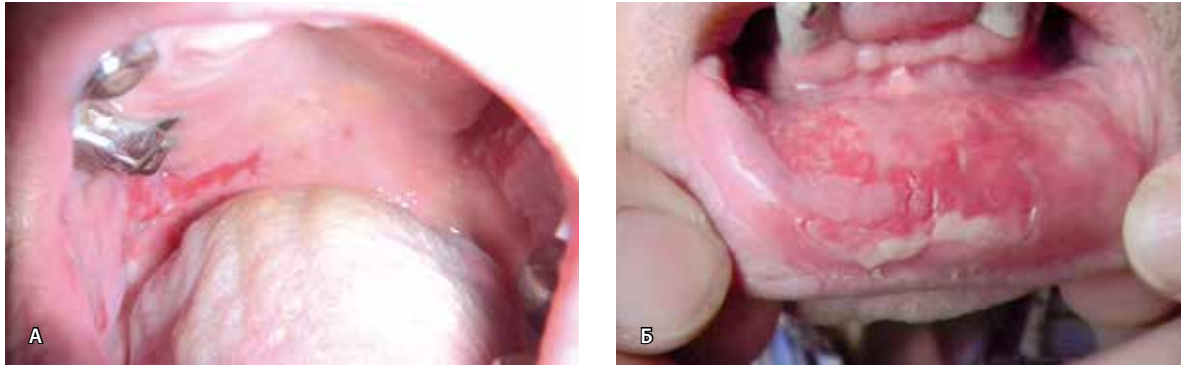


Рис. 5. Клинические проявления вульгарной пузырчатки у больного Ю. при поступлении: **А** – слизистая оболочка полости рта. На слизистой твердого нёба множественные эрозии красного цвета, с нечеткими границами, фестончатыми краями, склонные к слиянию друг с другом, по периферии некоторые эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия; **Б** – слизистая внутренней поверхности нижней губы. Множественные склонные к слиянию эрозии с нечеткими границами, фестончатыми краями, ярко-розовым дном, по периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия

Никольского отрицательный. Жалоб больная не предъявляет.

В качестве контроля эффективности терапии выполнены иммунологический и иммуногистохимический методы исследования. В сыворотке крови обнаружены циркулирующие IgG-аутоантитела к МСС многослойного плоского эпителия в титре 1:160. При проведении иммуногистохимического исследования клинически интактного участка кожи классическим прямым методом иммунофлюоресценции обнаружена слабая фиксация IgG в МСС базального и шиповатого слоев эпидермиса. Больной было рекомендовано продолжить прием глюкокортикостероидов в прежней дозе, назначено динамическое наблюдение дерматологом по месту жительства и в ГУЗ МО «Московский областной кожно-венерологический диспансер».

Наблюдение 3

Больной Ю. 72 лет. Болен в течение полугода, когда впервые отметил появление болезненности при глотании и эрозию на слизистой оболочке десны и твердого нёба. Оториноларингологом по месту жительства поставлен диагноз «обострение хронического тонзиллита». Назначено лечение: амоксициллин перорально 500 мг 3 раза в сутки (10 приемов), полоскание полости рта отварами трав. Лечение эффекта не имело, эрозия не эпителизовалась, начали появляться новые эрозивные дефекты на слизистой оболочке десен и твердого нёба. Больной обратился к стоматологу по месту жительства, который диагностировал стоматит и назначил местное лечение (отвары трав, метронидазол в виде геля, Солкосерил гель дентальный), оказавшееся неэффективным.

До декабря 2010 г. пациент отмечал распространение высыпаний на слизистой оболочке полости рта, в связи с чем он был направлен в Московскую

областную стоматологическую поликлинику (МОСП), где заподозрена вульгарная пузырчатка. На догоспитальном этапе цитологически со дна эрозии на слизистой полости рта обнаружены акантолитические клетки. 23.12.2010 больной был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ.

При поступлении: жалобы на высыпания на слизистой оболочке полости рта, болезненность при глотании. При осмотре: патологический процесс локализован на слизистой оболочке полости рта в области внутренних поверхностей щек и губ, десен, твердого нёба и слизистой под языком. Имеются множественные обширные, склонные к слиянию, кровоточащие эрозии с ярко-розовым дном, нечеткими границами, фестончатыми краями, диаметром от 0,5 до 3 см (рис. 5). По периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия. Симптом Никольского отрицательный. Язык обложен белесовато-желтым творожистым налетом. Кожные покровы, волосы и ногти не поражены.

Для уточнения диагноза были использованы цитологический, иммунологический и иммуноморфологический методы диагностики. При исследовании мазков-отпечатков со дна эрозии на слизистой оболочке полости рта в области твердого нёба обнаружены акантолитические клетки. В сыворотке крови выявлены циркулирующие IgG-аутоантитела к антигенам МСС многослойного плоского эпителия в титре 1:320. В клинически интактном участке кожи больного обнаружен фиксированный IgG в МСС базального и шиповатого слоев эпидермиса.

На основании данных анамнеза, клинической картины, цитологического, иммунологического и иммуноморфологического методов исследования был поставлен диагноз «вульгарная пузырчатка». Проведено



лечение: преднизолон перорально 100 мг/сут с последующим снижением до 80 мг/сут и сопутствующая терапия. Больной был выписан на дозе преднизолона 80 мг/сут с клинически положительным эффектом в виде практически полной эпителизации эрозий. Даны рекомендации по дальнейшему снижению дозы преднизолона в условиях стационара по месту жительства.

Заключение

Широкий спектр клинических проявлений пузырчатки вынуждает пациента обращаться к врачам разных специальностей (стоматолог, оториноларинголог, инфекционист, онколог, хирург

и др.). Знания и опыт позволяют клиницистам различных медицинских дисциплин на раннем этапе заподозрить аутоиммунную пузырчатку и направить больного на обследование к дерматовенерологу.

Приведенные клинические примеры демонстрируют, что включение иммунофлюоресценции в арсенал методов диагностики в области дерматовенерологии способствует своевременной постановке диагноза «аутоиммунная пузырчатка» и назначению адекватной, патогенетически обоснованной терапии, поддерживающей жизнь больного с сохранением его работоспособности и социальной активности. ☺

Литература (References)

1. Белецкая ЛВ, Махнева НВ. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). М.: МНПИ; 2000. 110 с. (Beletskaya LV, Makhneva NV. Labelled antibodies in normal and pathological morphology. Moscow: MNPI; 2000. 110 p. Russian).
2. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alan-tar A, Maman L. Pemphigus vulgaris: a case-based update. J Can Dent Assoc. 2005;71(9):667–72.
3. Теплюк НП, Кузьмина ТС, Куприянова АГ, Дулькин ИС, Давыдовская НИ. Случай стероидрезистентной пузырчатки с летальным исходом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006;(4):58–9. (Teplyuk NP, Kuz'mina TS, Kupriyanova AG, Dul'kin IS, Davydovskaya NI. [Fatal steroid-resistant pemphigus: a clinical case]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2006;(4):58–9. Russian).
4. Firooz A, Ghandi N, Hallaji Z, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Karbakhsh Davari M. Role of thiopurine methyltransferase activity in the safety and efficacy of azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2008;144(9):1143–7.
5. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryn JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008;58(6):1043–6.
6. Махнева НВ, Белецкая ЛВ. Иммунопатологические аспекты аутоиммунных буллезных дерматозов. Клиника, диагностика, этиология, патогенез и молекулярно-биологические особенности. Palmarium Academic Publishing; 2012. 411 с. (Makhneva NV, Beletskaya LV. Immunopathological aspects of autoimmune bullous dermatoses. Clinical features, diagnosis, etiology, pathogenesis, molecular and biological characteristics. Palmarium Academic Publishing; 2012. 411 p. Russian).

Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus

Makhneva N.V. • Davidenko E.B. • Beletskaya L.V.

Autoimmune pemphigus is a severe, potentially fatal disease affecting skin and mucous membranes. It is characterized by the presence of IgG-autoantibodies against target desmosomal antigens of stratified squamous epithelium. Despite the promising results of the molecular biological research in the area of the pathogenesis of autoimmune pemphigus during past decades, diagnosis/differential diagnosis of pemphigus remains one

of the most important problems of dermatology due to rapid progression and expansion of the skin and mucous membranes lesions and the high risk of disability and death in inadequately treated patients. Correct and timely diagnosis of autoimmune pemphigus contributes to proper treatment and reduces complications risk.

Key words: autoimmune pemphigus, diagnosis, immunofluorescence.

Makhneva Nataliya Viktorovna – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research¹; Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department, Postgraduate Medical School²

✉ 2/3–19 Peresvetov per., Moscow, 115280, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 784 05 77.

E-mail: makhneva@mail.ru

Davidenko Elena Borisovna – PhD, Research Fellow, Fundamental Methods Research Laboratory¹

Beletskaya Lyudmila Vyacheslavovna – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Immunohistochemistry Laboratory, Clinical Pathology Department³

¹ Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs; 1 Shchukinskaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation