

Истинная акантолитическая пузырчатка является одним из самых тяжелых заболеваний кожи. Данная патология занимает приблизительно 1 % в структуре всех дерматозов. Все многочисленные попытки, научные исследования, проведенные с целью установить ее этиологию, остались безрезультатными и имеют для дерматологии в основном историческое значение. Ни одна из так называемых “теорий происхождения” пузырчатки не может объяснить ее причину, все выявляемые при ней изменения, касающиеся нервной системы, эндокринных органов, ферментопатий и др., являются следствием самого заболевания, но не первопричиной его. Обычно диагноз “пузырчатка” обозначает страдание больного, мучительно болезненные проявления ее на слизистой полости рта и кожи, склонные к прогрессированию, длительное лечение, частое развитие осложнений и гибель. Поэтому все новое, касающееся этого заболевания, то, что на определенном этапе развития наших знаний поможет разобраться в многочисленных и противоречивых данных журнальных статей, медицинских руководств и монографий, посвященных пузырчатке, заслуживает внимания.

В настоящее время большинством дерматологов пузырчатка рассматривается как аутоиммунное заболевание. Патогенетическая роль в ее развитии отводится антителам преимущественно класса Ig G к цементирующей межклеточной субстанции эпидермиса [15, 16]. Предполагают следующие механизмы иммунных нарушений, приводящих к развитию болезни:

1. Центральные, возможно генетически детерминированные повреждения иммунной системы. В их развитии определенная роль принадлежит тимусу. В этом случае пузырчатка рассматривается как идиопатическое, аутоиммунное заболевание.
2. Центральное ослабление иммунной системы, обусловленное экзогенными факторами. Развивающаяся пузырчатка представляет собой вторичное аутоиммунное заболевание.
3. Развитие в эпидермисе патологического процесса. При этом происходит накопление антигена в межклеточном пространстве и образование аутоантител против межклеточного вещества. Образование иммунного комплекса антиген–антитело обуславливает растворение межклеточного вещества, разрушение десмосом, потерю клетками эпидермиса способности к их формированию.

Результаты светооптического электронно-микроскопического и радиоавтографического исследований кожи позволили рассматривать морфогенез пузырчатки как проявление синдрома регенераторно-пластического дефекта [9, 11, 17]. Возникновение его может быть связано с воздействием на генетический аппарат клетки повреждающих агентов: химических (ксенобиотики), физических (инсоляция) или биологических (вирусы, бактерии). Наличие повреждений в генетическом аппарате эпидермоцитов подтверждается накоплением ядерной ДНК в акантолитических клетках [3, 11–13]. Нарушение регенерации влечет за собой изменение антигенной структуры клетки, в результате чего в сыворотке крови больного и в межклеточном пространстве эпидермиса появляются антитела [3, 13]. Затем происходит активация Т-клеток преимущественно в сторону Т-хелперов типа 2 с дальнейшей продукцией интерлейкинов. Это приводит к дифференцировке В-клеток в плазматические, секретирующие антитела класса Ig G [11, 13]. В период развитой клинической картины заболевания наблюдаются высокие титры аутоантител субклассов Ig G. С помощью метода прямой иммунофлюоресценции биоптатов кожи можно выявить межклеточную фиксацию аутоантител Ig G у всех больных пузырчаткой [11]. Аутоантитела против поверхностных структур клеток эпидермиса обуславливают разрушение межэпидермальных связей с последующим развитием акантолиза.

Предполагается, что возможным агентом, вызывающим акантолиз, является клеточный протеолитический фермент, высвобождающийся в ходе связывания аутоантител с поверхностями кератиноцитов. Таким ферментом может быть плазмин, образующийся из неактивного плазминогена под действием другого специфического активатора, выделяющегося из кератиноцитов после присоединения к ним аутоантител [5, 6].

Акантолиз является обязательным патогистологическим признаком истинной пузырчатки, характерно также образование внутриэпидермальных пузырей. Первым обратил внимание на поверхностное внутриэпидермальное возникновение пузырей Н. Auspitz еще в 1881 году [7]. Он объяснял это дистрофическими изменениями в эпидермисе, то есть атрофией межклеточных отростков. Он же ввел термин “акантолиз”.

А. Civatte в 1943 году [13] подробно описал гистологическую картину заболевания: утрату межклеточных связей в шиповидном слое эпидермиса, формирование полостей в результате акантолиза, их слияние с образованием пузырей.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков по методу Тцанка [11], получаемых со дна эрозии после вскрытия пузырей и окрашенных по Романовскому-Гимзе, обнаруживаются “акантолитические клетки” (клетки Тцанка). Это измененные дегенеративные клетки шиповатого слоя, отличающиеся от нормальных меньшими размерами, крупным, занимающим почти всю клетку ядром. Наблюдается неоднородное окрашивание цитоплазмы: вокруг ядра — полоска светло-голубого цвета, по периферии она интенсивно синяя (зона концентрации). В ядре таких клеток можно определить от 2 до 15 ядрышек. При микроскопическом исследовании мазков обнаруживается обычно скопление “акантолитических” клеток в виде пластов.

Выделяют 4 основные клинические формы истинной пузырчатки: вульгарную, вегетирующую, листовидную и эритематозную (себорейная, синдром Сенира-Ашера). Наиболее часто встречается вульгарная пузырчатка, начинающаяся обычно в возрасте 40–60 лет. Редко она развивается у детей и в юношеском возрасте. Обычно появлению первых высыпаний предшествует ухудшение самочувствия больного, субфебрильное повышение температуры, но заболевание может развиваться и остро, сразу с появления множества высыпаний и бурным прогрессированием процесса.

Рис. 1 Пузырчатка вульгарная

Нередко первые проявления пузырчатки (89,36 %) возникают на слизистой и могут существовать здесь в течение достаточно длительного времени: от нескольких недель до нескольких месяцев [3, 4, 13, 14]. Первичным элементом сыпи при этом заболевании является пузырь, но при образовании этих элементов на слизистой рта происходит их легкое травмирование во время еды пищей, столовыми приборами, и они быстро вскрываются. Образуются ярко-красные, иногда покрытые белесоватым налетом эрозии. Они окаймлены обрывками эпителия, остатками покрывки пузыря. Иногда покрывки высыпаний превращаются в пленки, напоминающие дифтеритические. Эрозии обычно не имеют тенденции к спонтанной эпителизации, а склонны к периферическому росту, сливаются между собой и сопровождаются нарастающей болезненностью. Характерно распространение высыпаний на губы и прилегающие участки кожи. Обычно образующиеся на губах эрозии также очень болезненны, покрываются толстыми, плотно прилегающими к эрозивным участкам геморрагическими корками. Наблюдается обильная саливация, прием пищи, движение ртом, губами крайне затруднены и сопровождаются резкой болью и чрезвычайно неприятным запахом (рис. 1). Высыпания на кожном покрове также представлены пузырями различной величины (от размеров горошины до лесного ореха и больше), появляющимися чаще всего на непораженной коже в области груди, спины и других участках. Количество их постепенно увеличивается. Покрывка пузырей вначале напряжена, содержимое прозрачное. Но очень быстро экссудат становится мутным, гнойным, а покрывка — дряблой. Под тяжестью экссудата крупные пузыри приобретают грушевидную форму. Покрывка элементов даже при легкой травме разрывается, и образуются красные, мокнущие, болезненные эрозии, окаймленные обрывками отслаивающегося эпидермиса (рис. 2).

При потягивании пинцетом за покрывку пузыря можно вызвать отслойку эпидермиса в виде ленты на видимо здоровой коже за пределами эрозии (краевой симптом

Никольского). Но могут быть положительны еще два его варианта: при трении пальцем кожи между пузырями и в отдалении от них наблюдается сдвигание верхних слоев эпидермиса. Такая легкая травмируемость эпидермиса при истинной пузырчатке, обусловленная акантолизом, была впервые описана

П. В. Никольским в 1896 году [4, 13].

Давление пальцем на покрывку не вскрывшегося пузыря у больного пузырчаткой увеличивает площадь его основания. Это обусловлено расслоением акантолитически измененного эпидермиса механическим давлением пузырьной жидкости — симптомом Асбо-Ганзена (1960) [13, 14].

В начале заболевания общее состояние больных может быть почти не нарушено, но постепенно оно ухудшается, появляется слабость, общее недомогание, потеря аппетита, бессонница, повышение температуры. Резко снижается суточное выделение с мочой хлорида натрия (до 4–1 г в сутки и менее) даже на ранних этапах развития заболевания [12]. А. И. Картамышев придавал этому признаку большое диагностическое и дифференциально-диагностическое значение.

При отсутствии современного лечения больные, страдающие вульгарной пузырчаткой, погибают в сроки от 6 месяцев до 2-х лет.

Вегетирующая форма пузырчатки также часто начинается с поражения слизистой рта, при этом отмечается преимущественная локализация пузырей в области естественных отверстий (рта, ануса, половых органов), в области пупка и в кожных складках (подмышечных, паховых, под молочными железами). Пузыри обычно дряблые, быстро вскрываются, и на поверхности образующихся эрозий появляются папилломатозные разрастания. Они покрываются сероватым налетом с дурно пахнущим отделяемым, приобретающим гнойный характер. При его засыхании образуются грубые корки (рис. 3). Эта клиническая форма обычно сопровождается выраженными явлениями интоксикации, протекает очень тяжело, иногда остро (злокачественно). Летальный исход без соответствующей терапии может наступить очень быстро, в течение 3–6 месяцев [3, 13].

Рис. 3 Пузырчатка вегетирующая в пахово-бедренной области

лением на эритематозном фоне поверхностных, вялых пузырей, с плоской тонкой, быстро разрывающейся покрывкой. При этом образуются эрозии, покрытые тонкими пластинчатыми чешуйко-корками, наслаивающимися друг на друга. Процесс склонен к быстрому распространению на кожном покрове и приобретению характера эритродермии с крупнопластинчатым шелушением (рис. 4). Нередко у больного при таком диффузном шелушении отмечается выпадение волос, отхождение ногтей. Слизистая рта при листовидной пузырчатке чаще всего не поражается, а симптом Никольского обычно резко положительный. Ухудшение общего состояния больных развивается медленно, но также, как и при других формах болезни, без лечения заболевание заканчивается летально в течение 2–5 лет.

Эритематозная (себорейная) пузырчатка была описана в 1926 году F. E. Senar и B. Usher [4, 13]. По своему течению считается сравнительно доброкачественной формой болезни. Начинается с образования на коже лица (область носа и щек) эритематозных очагов в виде бабочки, напоминая клинику эритематоза. Участки поражения покрываются легко удаляемыми желтоватыми корко-чешуйками, а под ними обнажается влажная эрозированная поверхность (рис. 5). Также очаги нередко появляются на волосистой части головы. Процесс распространяется на кожу груди, спины, реже — конечностей, появляются пузыри различной величины. Быстро вскрываясь с образованием корок на себорейных участках кожи, напоминают клинику себореи, себорейной экземы. Слизистая рта поражается редко, а симптом Никольского может быть положительным или слабоположительным. Заболевание протекает длительно, может обостряться под влиянием инсоляции; может трансформироваться в листовидную или вульгарную форму.

При диагностике истинной пузырчатки, учитываются клинические проявления, а также данные цитологического, гистологического, иммунологического исследований и определения количественного содержания хлоридов в суточной моче больных.

Проблема лечения больных истинной пузырчаткой до сих пор остается актуальной, хотя после применения в 1951 году G. Tom и соавт. системных глюкокортикоидов смертность больных пузырчаткой резко снизилась с 60–90 % до 15–45 % [13].

В настоящее время смертельный исход наступает при особо тяжелом (злокачественном) гормонорезистентном течении болезни или в результате развития тяжелых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, язвенная болезнь желудка, гипопропротеинемия, диабет и др.).

В зависимости от степени тяжести пузырчатку подразделяют на:

- легкую, при которой наблюдаются ограниченные, небольшие поражения кожи;
- умеренную, поражающую обширные поверхности кожи и слизистые рта;
- тяжелую, при которой наряду с распространенными поражениями кожи и слизистых наблюдаются сопутствующие заболевания.

В остром периоде болезни назначают высокие (ударные) дозы глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон, полкортолон и др.), независимо от клинической формы и локализации высыпаний. Доза зависит от тяжести заболевания и составляет 60–140 мг (иногда 180 мг и более) в пересчете на преднизолон, и получает ее больной до наступления полной эпителизации эрозий и отсутствия свежих высыпаний. Затем медленно, в течение нескольких месяцев, доза глюкокортикоидов снижается до поддерживающей, на фоне которой у больного наблюдается клиническая ремиссия. Эта доза назначается на длительный период — месяцы и годы. В случаях наблюдающейся тенденции к обострению болезни поддерживающая доза временно удваивается с последующим медленным снижением после исчезновения проявлений болезни.

В последние годы сообщения ряда отечественных, зарубежных изданий и собственные наблюдения свидетельствуют об отдельных случаях полной успешной отмены гормональной терапии. Это касается лиц, которые в течение нескольких лет не получают лечения, и у них полностью отсутствуют какие-либо проявления болезни.

Побочные действия глюкокортикоидов многообразны. Чаще они возникают при назначении больным высоких доз и на длительный период лечения. К наиболее распространенным относят: гипертензию, стероидный диабет, расстройство сердечной деятельности, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопороз, остеопороз, нагноительные процессы, аменорею, мышечные атрофии, рост волос на лице и других участках кожи у женщин, развитие кандидозных поражений кожи и слизистой рта. Но наиболее частым проявлением побочного влияния глюкокортикоидов является синдром Иценко-Кушинга (“кушингоидный синдром”): ожирение с преимущественным отложением жира в области лица (лунообразное, круглое лицо), груди, живота; появление багрово-фиолетовых стрий в области бедер, внизу живота, в подмышечных впадинах; гипертрихоз у женщин. При достижении поддерживающей суточной дозы препаратов это явление вскоре почти полностью исчезает.

Общепризнано, что глюкокортикостероиды обладают морбидостатическим действием при пузырчатке и являются основным звеном в ее терапии [11, 12]. Но совершенно необходимым является применение наряду с ними дополнительных лечебных средств адъювантной, симптоматической и местной терапии. В связи с этим комплекс терапии, назначаемой больному пузырчаткой, обычно включает препараты калия, кальция.

Целесообразно по показаниям назначение антибиотикотерапии, средств, улучшающих сердечно-сосудистую деятельность, снижающих артериальное давление, уровень глюкозы крови, улучшающих функцию печени, желудка, витаминотерапии, противогрибковых препаратов системного и местного действия и др.

Учитывая способность анаболических гормонов стимулировать синтез белка, восстанавливать нарушение белкового, жирового и углеводного обмена, повышать

активность иммунобиологических процессов, уменьшать явления остеопороза [1, 8] в сочетании с глюкокортикоидной терапией нередко применяются анаболические гормоны (нероболлил, ретаболлил и др.) в виде инъекций 1 раз в 8–10 дней в течение 1,5–2 мес. Для лечения ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе и кожных, с положительным терапевтическим эффектом используются иммунодепрессанты (метотрексат и др.). Они подавляют синтез антител, оказывают неспецифическое противовоспалительное действие [8, 12].

В тяжелых случаях, когда даже при использовании высоких доз системных глюкокортикостероидных препаратов не удается достичь терапевтического эффекта, рекомендуется назначение избирательного иммуносупрессора циклоспорина А (сандимун-неорал) [11, 14], основным механизмом действия которого является ингибирование синтеза интерлейкина-2 и других цитокинов, продуцируемых Т-хелперами типа 2. Доза препарата в комплексной терапии в период обострения пузырчатки не должна превышать 5 мг на 1 кг массы тела больного. При выраженной эпителизации эрозий суточную дозу препарата снижают до поддерживающей, рекомендуемой в течение 2–4 месяцев. Согласно сообщениям ряда авторов, для повышения эффективности гормональной терапии больных могут использоваться эфферентные методы терапии: гемосорбция, энтеросорбция, плазмаферез [2, 3, 10]. Это позволяет удалить из крови больных пузырчаткой циркулирующие антитела и иммунные комплексы, а также оказывает стимулирующее влияние на системы, ответственные за элиминацию ЦИК из организма [2].

Целесообразно использование эфферентной терапии при неэффективности традиционных способов лечения, наличии противопоказаний к назначению высоких доз глюкокортикостероидов, тяжелом общем состоянии с явлениями эндогенной интоксикации, а также при осложнениях от применения гормональных препаратов [2, 3, 10]. Наряду с благоприятным клиническим эффектом (ускорение эпителизации эрозий), наблюдалась нормализация иммунологических показателей — уменьшилась и нормализовалась концентрация ЦИК, благоприятной была динамика Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. Применение эфферентных методов лечения позволяет купировать обострения пузырчатки без повышения суточных доз глюкокортикостероидов.

Предложен новый метод адъювантной терапии пузырчатки, заключающийся в применении в комплексе с гормональной терапией экстракорпоральной фототерапии [9]. Фотоферез с успехом используется в терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний. Он заключается в сочетании лейкофереза с облучением предварительно sensibilizированных 8-метоксипсораленом лимфоцитов ультрафиолетовыми лучами А (УФА). Предполагается, что метоксипсорален при активации УФ-излучением ковалентно связывает пиримидиновые основания ДНК и некоторые молекулы клеточной мембраны. Клетки, на которые произведено такое воздействие, не способны к воспроизводству и подлежат удалению из кровеносного русла. Этот метод лечения оказался эффективным при резистентности заболевания к глюкокортикостероидам и цитостатикам.

Таким образом, клинические наблюдения ряда авторов свидетельствуют о том, что необходимость длительного применения высоких доз глюкокортикостероидов в период генерализации пузырчатки, осложнения, развивающиеся у больных в процессе лечения, требуют дальнейшего совершенствования методов терапии.

Многие из перечисленных осложнений глюкокортикостероидной терапии не представляют непосредственной угрозы для жизни больного. Как правило, лечение, проводимое в условиях стационара при обострении и генерализации процесса, дальнейшее тщательное клиническое наблюдение и лабораторный контроль в амбулаторных условиях позволяет в какой-то мере предупредить или ослабить нежелательные побочные эффекты и осложнения.

Больным пузырчаткой должен быть обеспечен хороший уход, полноценное питание с повышенным содержанием белков, витаминов и ограниченным количеством поваренной

соли, жидкости.

Для наружного лечения используют теплые ванны с перманганатом калия, отварами трав, смазывания эрозий 1–2 %-ными растворами анилиновых красителей, мазями, в состав которых входят антибактериальные препараты и кортикостероиды, 2 %-ной дерматоловой мазью. При поражениях слизистой рта применяют полоскания отваром ромашки, шалфея, 1 %-ным раствором фурацилина, соды, смазывания 1 %-ным водным раствором метиленового синего, эмульсией гидрокортизона, маслом шиповника, облепихи, масляным раствором витамина Е и др. [3, 12, 16].

Клиническое течение истинной пузырчатки, прогноз заболевания, продолжительность жизни больного зависят от ряда факторов: своевременной диагностики и назначения адекватной системной глюкокортикостероидной и оптимально подобранной адъювантной терапии, симптоматических и местных средств лечения, проводимых под систематическим и тщательным наблюдением дерматолога.