

Издательский дом Академии Естествознания

**Н.В. Махнева,
Н.П. Теплюк**

**ИСТИННАЯ IgG-ЗАВИСИМАЯ ПУЗЫРЧАТКА:
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебное пособие

Рекомендовано УМО РАЕ
по классическому университетскому
и медицинскому образованию
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по направлению подготовки (специальности):
14.01.10 – кожные и венерические болезни;
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Москва
2017

УДК 616.527
ББК 55.83
И89

Рецензенты:

Кубанова А.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Пашинян А.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Сюч Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторным отделением ФКУ ЦВКГ имени П.В. Мандрыка.

И89 Истинная IgG-зависимая пузырчатка: основные принципы диагностики и лечения: учебное пособие / Н.В. Махнева, Н.П. Теплюк. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017. – 38 с.

ISBN 978-5-91327-442-7

DOI 10.17513/np.221

В настоящем учебном пособии рассматриваются клинические и патогенетические формы истинной IgG-зависимой пузырчатки с описанием основных принципов ее диагностики и лечения. Представлен базовый спектр клинико-лабораторных методов исследования, включая методы меченых антител, позволяющий подтвердить данный буллезный дерматоз и назначить обоснованную патогенетическую (иммуносупрессивную) терапию.

Учебное пособие рекомендуется аспирантам, клиническим ординаторам, интернам медицинских вузов, преподавателям высших учебных заведений, интересующимся данной проблемой и специалистам здравоохранения, в практике которых встречаются больные, страдающие аутоиммунными буллезными дерматозами.

ISBN 978-5-91327-442-7

© Н.В. Махнева, Н.П. Теплюк, 2017
© ИД «Академия Естествознания»
© АНО «Академия Естествознания»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ	
ИСТИННОЙ IgG-ЗАВИСИМОЙ ПУЗЫРЧАТКИ	6
Клиническое течение разных форм	
истинной IgG-зависимой пузырчатки	6
Феномен Никольского в диагностике	
истинной IgG-зависимой пузырчатки	10
Цитологическое исследование в диагностике	
истинной IgG-зависимой пузырчатки	11
Гистологическое исследование в диагностике	
истинной IgG-зависимой пузырчатки	11
Иммунофлюоресценция (методы меченых антител)	
в диагностике истинной IgG-зависимой пузырчатки	12
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ	
ИСТИННОЙ IgG-ЗАВИСИМОЙ ПУЗЫРЧАТКИ	15
Базовая (основная) терапия	
при истинной IgG-зависимой пузырчатке	15
Обязательная сопутствующая системная терапия	
при истинной IgG-зависимой пузырчатке	17
Наружная терапия	
при истинной IgG-зависимой пузырчатке	18
Заключение	19
Список литературы	20
Приложение	23
Контрольные тесты	33

ВВЕДЕНИЕ

Истинная IgG-зависимая пузырчатка относится к группе аутоиммунных буллезных дерматозов, где патогенетическая роль принадлежит циркулирующим IgG-аутоантителам, направленным против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевод и другие органы).

За последние шесть-семь десятилетий учеными сделано немало открытий в области изучения этиологии и патогенеза этого угрожающего для жизни заболевания. Выявлены основные гены, предрасполагающие к развитию пузырчатки. Идентифицированы основные классы и субклассы аутоантител, непосредственно причастных к развитию и прогрессированию данного дерматоза. Определены антигены-мишени, входящие в состав системы десмосом. Ими являются разные молекулы адгезии, гликопротеины и группа холинэргических рецепторов, присутствующие на поверхности кератиноцитов. Установлены внешние и внутренние факторы, способствующие развитию заболевания; проведены работы, объясняющие роль этих факторов в развитии заболевания людей с генетической предрасположенностью. Тем не менее, аутоиммунная пузырчатка остается проблемой для многих клиницистов и исследователей, занимающихся данной серьезной патологией.

Как показывает многолетний научно-клинический опыт, диагностика пузырчатки с момента ее первых клинических проявлений составляет от одного месяца до пяти лет, что связано в большинстве случаев с особенностями манифестации патологического процесса только на ограниченном участке кожного покрова или слизистой оболочки полости рта. При отсутствии патогенетической терапии последующая генерализация высыпаний с захватом обширных участков кожного покрова

и слизистых оболочек, выстилающих разные органы, не вызывает сомнений в постановке клинического диагноза. Тем не менее, последний постулат, в силу своей субъективности, нуждается в подтверждении с применением лабораторных методов исследования, включая методы меченых антител. После установления точного диагноза назначается длительная терапия системными глюкокортикостероидами по жизненным показаниям. При этом роль клинициста с момента постановки диагноза, начала патогенетического лечения и дальнейшего ведения пациента неуклонно возрастает. От знаний и клинического опыта врача-клинициста зависит состояние пациента, его социальный и психологический статус.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ИСТИННОЙ IgG-ЗАВИСИМОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Истинная IgG-зависимая пузырчатка – редкий жизни угрожающий аутоиммунный буллезный дерматоз, при котором поражаются кожа и слизистые оболочки, выстланные многослойным плоским эпителием. Основным механизмом развития заболевания, как известно, является потеря связи (адгезии) между кератиноцитами (акантолиз) с последующим образованием внутриэпидермальных пузырей.

Диагностика истинной IgG-зависимой пузырчатки основывается на клинической картине с определением феномена Никольского, данных цитологического, гистологического и иммунофлюоресцентных методов исследования (приложение, табл. 1).

Клиническое течение разных форм истинной IgG-зависимой пузырчатки

Согласно современной классификации по патогистологическим признакам (по уровню расположения внутриэпидермальных пузырей) различают группу вульгарной пузырчатки (в эту группу входит вульгарная пузырчатка и вегетирующая пузырчатка), где пузыри располагаются на уровне базального слоя, и группу листовидной пузырчатки (к этой группе относятся листовидная пузырчатка, эндемическая пузырчатка, эритематозная, или себорейная, пузырчатка), где пузыри располагаются на уровне зернистого слоя.

Каждая из выше указанных форм аутоиммунной пузырчатки имеет особенности клинического течения. Так, при *вульгарной пузырчатке* в 50-70% случаев заболевание начинается с поражения слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. При этом патологический процесс, как правило, представлен вторичными морфологическими элементами в виде эрозий и геморрагических корок. При прогрессировании процесса эрозии становятся многочисленными и, сливаясь друг с

другом, образуют обширные эрозивные поверхности с фестончатыми очертаниями. Прием пищи затруднен вследствие болезненности при глотании. Из рта больных ощущается тяжелый гнилостный запах. Процесс может оставаться локализованным в течение нескольких месяцев или даже лет, напоминая картину гингивита или эрозивно-язвенного стоматита, с последующим вовлечением кожного покрова.

На коже первичный очаг представляет собой мелкий пузырь с тонкой и напряженной покрывкой, которая при увеличении пузыря в диаметре становится вялой (“симптом груши”); прозрачным содержимым, располагающийся на практически неизменной коже. Пузыри быстро вскрываются, образуя обширные ярко-розовые эрозивные дефекты с «мокнущим» дном и обрывками эпителия по их периферии. Эрозии могут быть частично или полностью покрыты серовато-белым (фибринозным) налетом или рыхлыми серозно-геморрагическими корками. При отсутствии лечения высыпания становятся многочисленными, эрозии сливаясь друг с другом, приводят к тотальному поражению кожного покрова. Патологический процесс локализуется преимущественно на коже туловища, конечностей и волосистой части головы, реже – лица, естественных складок.

Вегетирующая пузырчатка характеризуется локализацией процесса на слизистых оболочках (преимущественно в местах перехода слизистых в кожу), коже в области естественных складок (подмышечных, паховых, под молочными железами) и вокруг естественных отверстий с постепенным распространением на кожу туловища и конечностей. В начале своего развития клиническая картина вегетирующей пузырчатки напоминает картину вульгарной пузырчатки. Заболевание часто начинается с поражения слизистой оболочки полости рта. Первичным элементом при вегетирующей пузырчатке, форма Ньюмана, является напряженный мелкий пузырь, который при увеличении в размерах становится с вялой покрывкой и серозным содержимым. Первичным морфологическим элементом кожи при форме Аллопо считается пустула. При вскрытии пузырей образуются сочные ярко-розовые эрозии, на поверхности которых образуются мягкие вегетации, выступающие над поверхностью кожи, покрытые серовато-белым налетом, серозным и/или гнойным отделяемым, корками.

При листовидной пузырчатке поражения локализуются преимущественно на коже верхней трети туловища, волосистой части головы и лица в виде эритематозных очагов неправильной формы с четкими гра-

ницами, покрытых корками серозно-желтого цвета. Целостных пузырей обычно не обнаруживают, покрывка пузыря настолько тонкая, что быстро вскрывается с выделением серозного содержимого, которое засыхает, образуя локализованные или обширные участки корковых наслоений. Последние напоминают вид «слоеного теста» или «кукурузных хлопьев». Корки, наслаиваясь друг на друга, легко удаляются с образованием поверхностных эрозий, по периферии которых можно наблюдать формирование целостных тонкостенных пузырей. При отсутствии лечения происходит генерализация патологического процесса до состояния эксфолиативной эритродермии. Субъективно больных может беспокоить интенсивный зуд. Видимые слизистые оболочки при данной форме патологии, как правило, не вовлечены.

Эндемическая листовидная пузырчатка (fogo selvagem) имеет сходную клиническую картину с описанной выше классической формой листовидной пузырчатки. Однако имеются уникальные эпидемиологические особенности, такие как молодой возраст пациентов, наличие семейных случаев и высокая распространенность заболевания в странах Южной Америки, особенно в Бразилии.

Эритематозная (себорейная) пузырчатка чаще всего проявляется в виде отечной эритемы с резкими границами и/или бляшек на коже лица по типу «бабочки» и волосистой части головы с последующим распространением патологического процесса на кожу верхней трети туловища (грудная клетка, межлопаточная область) и верхних конечностей. При отсутствии сухих белесоватых плотно сидящих за счет роговых «шипи-ков» чешуйками бляшек требует проведения дифференцировки этого заболевания с красной волчанкой. Поверхность некоторых бляшек может быть покрыта рыхлыми желтовато-коричневыми чешуйками и корками, удаление которых сопровождается образованием эрозивной поверхности. При отсутствии лечения на коже появляются пузыри с вялой покрывкой, которые быстро вскрываются, формируя эрозии с блестящим дном. Слизистые оболочки при данной форме заболевания вовлекаются крайне редко.

За последние годы в самостоятельные формы по механизму развития (патогенетические формы) выявлены паранеопластическая пузырчатка, возникающая на фоне неоплазии и лекарственно-индуцированная пузырчатка, которая развивается после применения лекарственных препаратов.

Паранеопластическая пузырчатка протекает на фоне неоплазии, а также может возникать в течение или вскоре после химиотерапевтического лечения по поводу злокачественных новообразований. В общей структуре аутоиммунной пузырчатки ее сочетание с неопластическим процессом составляет 5-7%. В большинстве случаев паранеопластическая пузырчатка сочетается с лимфопролиферативными неоплазиями, тимомой, саркомой, карциномой и солидными раками различных локализаций. Предполагают, что за существование неоплазии и пузырчатки практически во всех случаях ответственны аномалии иммунорегуляции. Нарушение состояния иммунной системы организма при развитии неоплазий, и особенно гемопатий, может быть предрасполагающим фактором для возникновения данного буллезного дерматоза. Клетки лимфоцитарной опухоли могут самостоятельно секретировать аутоантитела к белкам межклеточной субстанции, определяя развитие заболевания.

Как правило, клиническая картина паранеопластической пузырчатки имеет сходство с клиникой вульгарной пузырчатки с одновременным поражением кожи и слизистых оболочек, но иногда наблюдаются необычные и причудливые поражения кожи, сопровождающиеся зудом и напоминающие картину многоформной экссудативной эритемы, буллезного пемфигоида или токсического эпидермального некролиза. Представлены описания случаев тяжелого язвенного стоматита, гингивита, эзофагита, трахеобронхита, конъюнктивита и поражения половых органов.

Установлено, что аутоантитела больных паранеопластической пузырчаткой специфичны для антигенов многих видов эпителия. Они связываются не только с антигенами межклеточного пространства эпидермиса человека и мыши, пищевода кролики и обезьяны, как у больных вульгарной пузырчаткой, но и с антигенами покровного эпителия мочевого пузыря, тонкой и толстой кишки, верхних дыхательных путей и антигенами паренхиматозных тканей, в которых присутствуют десмосомы, таких как ткани печени, почек, гладкой и поперечнополосатой мускулатуры. Такое полиорганное поражение объясняет высокий процент смертности пациентов, страдающих данной формой патологии.

Лекарственно-индуцированная пузырчатка развивается после приема лекарственных препаратов, которые могут играть роль этиологического фактора, непосредственно приводящего к возникновению заболевания, либо провоцирующим фактором при генетической предрасположенности к развитию аутоиммунной патологии. В первом случае клинические признаки заболевания могут полностью исчезнуть после от-

мены лекарственного препарата, т.к. индуктор (медикамент), непосредственно воздействуя на молекулы адгезии и разрушая их, приводит к явлению акантолиза без воздействия антител, появление которых является лишь следствием повреждения тканей. Это биохимический путь развития пузырчатки.

В случае развития пузырчатки аутоиммунным путем клинические и иммунопатологические признаки заболевания сохраняются даже при отмене провоцирующего фактора. Это связано со способностью медикамента изменять молекулы поверхности кератиноцитов, что приводит к образованию измененных, денатурированных нео-антигенов, способствующих формированию аутоантител.

Чаще всего вину за возникновение пузырчатки инкриминируют препаратам, содержащим сульфгидрильные радикалы – тиоловые группы (например, каптоприл, Д-пеницилламин) и антибиотикам группы β-лактамов (например, пенициллин, ампициллин и цефалоспорины). Лекарственно-индуцированная пузырчатка может клинически протекать как вульгарная, себорейная или листовидная формы пузырчатки.

Феномен Никольского в диагностике истинной IgG-зависимой пузырчатки

Одним из методов диагностики всех выше описанных форм истинной IgG-зависимой пузырчатки, доступный клиницисту уже у постели больного, является феномен Никольского, который был впервые описан автором, Никольским П. В., в 1894 году при листовидной пузырчатке. Воспроизвести его можно двумя способами: «1. При трении визуально здоровой кожи роговой слой легко сходит, обнажая влажную поверхность зернистого слоя (прямой метод); 2. При потягивании за разорванную покрывку пузыря можно удалить роговой слой на далекое пространство, даже на коже по виду совершенно здоровой (краевой метод)».

Несмотря на то, что феномен Никольского высоко специфичен в диагностике аутоиммунной (истинной) пузырчатки, в ряде случаев его можно воспроизвести при таких дерматозах, как доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли, буллезный пемфигоид Левера, приобретенный буллезный эпидермолиз, стафилококковый синдром обожженной кожи.

В любом случае диагноз истинной IgG-зависимой пузырчатки требует подтверждения лабораторными методами диагностики.

Цитологическое исследование в диагностике истинной IgG-зависимой пузырчатки

При цитологическом исследовании содержимого пузыря и/или мазков-отпечатков со дна эрозии обнаруживаются акантолитические клетки (клетки Тцанка). При этом следует обращать внимание не только на свободно взвешенные в пузырной жидкости эпителиальные клетки, но и на их своеобразные изменения. Это значительное увеличение ядра, его темная окраска и присутствие двух или большего числа крупных ядрышек, а также неоднородная окраска цитоплазмы (более темная по периферии клетки и более светлая вокруг ядра). Клетки располагаются либо изолированно, либо образуют значительные скопления. В ряде случаев подобные измененные кератиноциты могут встречаться при буллезном пемфигоиде Левра, приобретенном буллезном эпидермолизе, экземе, герпетической инфекции, доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли и других болезнях кожи.

Гистологическое исследование в диагностике истинной IgG-зависимой пузырчатки

При гистологическом (патоморфологическом) исследовании кожи и/или слизистой оболочки необходимо брать биопсию из очага поражения со свежими, маленькими пузырями с захватом на вид «здорового» участка исследуемого материала. Ранними признаками истинной пузырчатки являются межклеточный отек эпидермиса и деструкция десмосом в нижних участках мальпигиева слоя.

При вульгарной пузырчатке в результате акантолиза образуются сначала щели, а затем пузыри, локализующиеся преимущественно над-базально. Базальные клетки, хотя и теряют связь друг с другом, остаются прикрепленными к базальной мембране. Полость пузыря, как правило, содержит округлые акантолитические клетки. В старых пузырях происходит регенерация эпидермиса, дно их покрыто несколькими слоями эпителиальных клеток. В местах отторжения покрывки пузыря дно его выстлано клетками базального слоя. В процессе заживления отмечают пролиферацию сосочков дермы и удлинение, иногда значительное, эпидермальных выростов. В дерме воспалительные изменения могут быть ярко выраженными, инфильтрат состоит из эозинофильных гранулоцитов, плазмоцитов и лимфоцитов.

При вегетирующей пузырьчатке гистологически обнаруживается акантоз с удлинением эпидермальных выростов и сосочков дермы, а также пролиферация клеток эпителиальных тяжей. В области веррукозных вегетаций – акантоз, папилломатоз, внутриэпидермальные абсцессы, содержащие эозинофильные гранулоциты. В очагах, представляющих собой пузыри-пустулы, наблюдается акантолиз с образованием вокруг пустул маленьких надбазальных щелей. Полости заполнены эозинофильными гранулоцитами и акантолитическими клетками. В старых очагах обычно наблюдаются акантоз, папилломатоз и гиперкератоз, иногда с гиперкератотическими пробками в устьях волосяных фолликулов. В дерме умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат, иногда с примесью эозинофильных гранулоцитов и нейтрофилов.

При листовидной и себорейной пузырьчатке акантолиз происходит обычно в зернистом слое и непосредственно под ним с образованием пузырей субкорнеальной локализации. Явления акантолиза могут быть как в основании, так и в покрывке пузыря. Иногда вследствие акантолиза роговой и зернистый слой могут отделяться без видимого образования пузыря. В окружности щели эпидермоциты не имеют десмосом и наблюдается тенденция к их отделению, в результате чего щели могут образовываться и в средних отделах эпидермиса. Возможно отделение всего эпидермиса над базальным слоем.

Гистологическая картина паранеопластической пузырьчатки вариabельна, но чаще представлена супрабазальным акантолизом, вакуолизацией клеток базального слоя, некрозом кератиноцитов, присутствием дискератоза и воспалительным инфильтратом в дерме с преобладанием лимфоцитов.

Несмотря на достаточно высокую информативность гистологического метода исследования, сходные морфологические изменения при других заболеваниях требуют внедрения в практическое здравоохранение более надежных и совершенных методов диагностики, в частности методов с использованием меченых антител.

Иммунофлюоресценция (методы меченых антител) в диагностике истинной IgG-зависимой пузырьчатки

Более полувека назад иммунофлюоресценция, ворвавшись в медицину, совершила технологическую революцию в изучении патогенеза и разработке новых методов диагностики ряда заболеваний аутоиммун-

ного происхождения, таких как аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера, приобретенный буллезный эпидермолиз, герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Несмотря на свой возраст, методы иммунофлюоресценции (прямой и непрямой) во всем мире считаются одним из «золотых» стандартов и единственным иммунопатологическим инструментом в диагностике буллезных дерматозов, с помощью которых удастся выявить фиксированные иммунные комплексы (иммуноглобулины и компоненты комплемента) в тканях больного и циркулирующие аутоантитела, направленные к антигенам тканей кожи, в сыворотке больных.

При исследовании сывороток больных аутоиммунной (истинной) пузырчаткой непрямой методом иммунофлюоресценции в качестве субстрата используют криостатные срезы из тканей пищевода кролика, кожи практически здорового человека, кролика, крысы, мыши или теленка. Титр циркулирующих IgG-аутоантител при аутоиммунной пузырчатке может варьировать от 1:5 до 1:10240 независимо от клинических форм проявления пузырчатки. При этом реакция по межклеточной субстанции может присутствовать во всех слоях многослойного плоского эпителия: антитела могут быть направлены к антигенам дифференцированных и наименее дифференцированных слоев эпидермиса и волосяных фолликулов. В ряде случаев при себорейной или листовидной пузырчатке наиболее выраженную реакцию можно наблюдать в зернистом слое. При активном патологическом процессе не всегда можно выявить циркулирующие антитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия, что связано с иммуносорбцией антител в тканях. Кроме того, в ряде случаев можно выявить аутоантитела не только к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса, но и к антигенам базальной мембраны эпидермиса, миоидным клеткам тимуса, изотропным дискам скелетной мускулатуры и поперечнополосатой мускулатуры сердца. Чаще всего выше указанные «дополнительные» антитела и в более высоких титрах обнаруживаются при пузырчатке паранеопластического генеза (паранеопластическая пузырчатка).

При исследовании криостатных срезов кожи прямым методом иммунофлюоресценции связанные с тканями иммуноглобулины и иммунные комплексы обнаруживают как в участках клинически непораженной кожи, так и в пораженных участках. Однако для точного диагноза и дифференциальной диагностики с использованием методов меченых

антител важно исследовать ткани с сохранившейся структурой и антигенами-мишенями, а не пораженные участки, где произошла деструкция ткани с исчезновением антигенов. С этой целью забор биопсийного материала производят с видимо «здорового» участка кожи в области верхнего плечевого пояса или верхней трети туловища.

При вульгарной и вегетирующей формах истинной (аутоиммунной) пузырчатки фиксированный иммуноглобулин класса G (IgG) обнаруживают в межклеточной связывающей субстанции преимущественно базального и шиповатого слоев эпидермиса. В случаях листовидной и себорейной форм пузырчатки – в межклеточной субстанции шиповатого и зернистого слоев эпидермиса. При паранеопластической пузырчатке – в межклеточной связывающей субстанции и зоне базальной мембраны эпидермиса.

Нередко в местах локализации связанного IgG обнаруживают C3 компонент комплемента, который присутствует как в пораженной с разрушенными тканевыми структурами, так и непораженной (на вид «здоровой») коже – в межклеточной связывающей субстанции, зоне базальной мембраны эпидермиса или на поверхности кератиноцитов.

Итак, использование клиницистами выше описанных взаимодополняющих диагностических методов исследования позволяет своевременно и точно диагностировать истинную IgG-зависимую пузырчатку с последующим назначением патогенетически обоснованной терапии. При этом методы меченых антител оказывают решающее влияние на постановку окончательного диагноза.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИСТИННОЙ IgG-ЗАВИСИМОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

После установления точного диагноза требуется длительная терапия системными глюкокортикостероидами по жизненным показаниям.

Системные глюкокортикостероиды до сих пор во всем мире остаются основными препаратами, купирующими активные проявления истинной IgG-зависимой пузырчатки. Однако их назначение требует от врача первоначальной оценки полного медицинского статуса больного с целью исключения вовлечения в общий иммунопатологический процесс других органов и систем. Идентификация риска возможно развивающегося осложнения от приема системного глюкокортикостероида или других системных медикаментов способствует мониторингу и управлению лекарственно-индуцированными осложнениями (приложение, табл. 2).

Базовая (основная) терапия при истинной IgG-зависимой пузырчатке

Основная терапия всех форм истинной IgG-зависимой пузырчатки заключается в назначении системных глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, гидрокортизон). При этом комбинация или замена препаратов глюкокортикостероидного ряда производится с обязательным учетом преднизолонового эквивалента.

Условно различают *три основных этапа* в лечении пузырчатки.

1 этап – назначение “ударной” суточной дозы системных глюкокортикостероидов – 80-100 мг/сут преднизолона *per os*, которую необходимо строго принимать только в утренние часы (до 11.00), что связано с особенностями циркадного ритма глюкокортикостероидов. При этом прием высоких доз системного глюкокортикостероида можно осуществить в два этапа и обязательно на сытый желудок – в 7.00-8.00 и 10.00-11.00

Длительность приема максимальной дозы системного глюкокортикоидов носит индивидуальный характер и может составлять 2-4 недели с одномоментным снижением дозы на 1/3 от первоначально назначенной. Критериями снижения максимально высокой дозы являются: отсутствие свежих буллезных элементов; эпителизация 2/3 очагов поражения с продолжением активной эпителизации сохраняющихся эрозий, в частности располагающихся на слизистой оболочке полости рта; отрицательный феномен Никольского и отсутствие акантолитических клеток.

II этап – медленное или ступенчатое снижение среднесуточной дозы (65-70 мг/сут) системного глюкокортикоидов до поддерживающей дозы (20 мг/сут), при которой стойко отсутствуют свежие буллезные высыпания. Продолжительность данного этапа может составлять от 9 недель до 4-6 месяцев.

III этап – длительное (пожизненное) амбулаторное лечение больного поддерживающими дозами системного глюкокортикоидов. В течение последующих 2-3 лет дозу преднизолона «титруют» индивидуально до минимально поддерживающей дозы (10 мг/сут per os), которая будет обеспечивать длительную (в течение многих лет) клиническую ремиссию.

В случаях отсутствия положительной клинической динамики от проводимой терапии высокими дозами системного глюкокортикоидов на I этапе лечения дополнительно присоединяют пульс-терапию. Это позволяет в большинстве случаев получить быстрый, но достаточно длительный клинический эффект при отсутствии на практике серьезных осложнений. Препаратом выбора при проведении пульс-терапии считается внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1,0 г. Однако для проведения пульс-терапии требуются реанимационные условия, при отсутствии которых можно воспользоваться другими способами «усиления» иммуносупрессивной терапии: суточную дозу преднизолона увеличивают на 1/3 от исходной, а в некоторых случаях и удваивают; половина суточной дозы преднизолона заменяется другим глюкокортикоидом в эквивалентной дозе преднизолона; возможно присоединение к терапии стероидов пролонгированного действия (бетаметазон 2,0 мл или триамцинолон 40-80 мг внутримышечно один раз в 7-10 дней).

В настоящее время системные глюкокортикоиды в лечении больных истинной IgG-зависимой пузырчаткой применяются в комби-

нации с другими иммуносупрессивными препаратами (циклоспорин, ритуксимаб), цитостатическими средствами (метотрексат, азатиоприн), иммуноглобулином нормальным человеческим, плазмаферезом, иммуносорбцией и др. Все эти препараты и методы эффективны при аутоиммунной пузырчатке только в качестве адьювантной терапии, действие которых может наступить спустя 4-8 недель от начала их применения. Назначать их следует при тяжелом и торпидном течении пузырчатки.

Азатиоприн, как правило, назначают в суточной дозе 100-150 мг per os в течение месяца с последующим снижением его дозы до полной отмены. Метотрексат вводят внутримышечно по 25 мг 1 раз в неделю курсами до достижения клинического положительного эффекта. Циклоспорин может быть использован в дозе, не превышающей 5 мг на 1 кг массы тела больного, с последующим снижением его дозы до поддерживающей (50 мг/сут per os), прием которой может быть длительным.

На фоне приема системного глюкокортикостероида продемонстрирована терапевтическая эффективность от ежедневного внутривенного введения в течение трех-пяти дней иммуноглобулина человеческого в дозе 2 г/кг массы тела. Однако широкое его внедрение в практику аутоиммунной пузырчатки требует дальнейшего углубленного изучения и научного обоснования.

Другой перспективный метод, способствующий быстрому положительному терапевтическому эффекту – иммуноадсорбция, при однократном проведении которой отмечается удаление специфических аутоантител на 75%. Высокая его эффективность продемонстрирована и при одновременном внутривенном капельном вливании ритуксимаба (анти-CD20 химерные антитела). Однако риск развития грозных осложнений, наблюдаемые при инфузии ритуксимаба, (инфекции, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, легочная эмболия, стойкие гипогаммаглобулинемия и нейтропения) вплоть до летального исхода (4%) требует взвешенного индивидуального подхода в его назначении для лечения больного, страдающего аутоиммунной пузырчаткой.

Обязательная сопутствующая системная терапия при истинной IgG-зависимой пузырчатке

Одновременно с назначением системных глюкокортикостероидов проводят дезинтоксикационную терапию с целью снижения интоксикации, которая возникает за счет токсического действия иммунных ком-

плексов и антител. Для профилактики нарушений электролитного баланса назначают препараты калия и кальция с сочетанием витамина D.

Для профилактики и лечения вторичных инфекций (бактериальная, грибковая) больным проводят антибактериальную и противогрибковую терапию. В назначении используют группы аминогликозидов, тетрациклины, макролиды в течение 7-10 дней. С осторожностью назначают антибиотики группы цефалоспоринов и пенициллинов. В качестве противогрибковой терапии используют флуконазол 150 мг 1 раз в 5-7 дней. При поражении слизистой оболочки полости рта больным назначают нистатин по 5-6 миллионов в сутки в виде рассасывания или раствор клотримазола.

С целью профилактики развития эрозивно-язвенных дефектов со стороны желудочно-кишечного тракта назначают природные (кисель, молоко, щелочные минеральные воды без газа) и лекарственные (например, ранитидин, омепразол) антациды.

Для предупреждения развития сахарного диабета II типа назначают гипоуглеводную (противодиабетическую) диету и проводят еженедельный контроль сахара в крови. При необходимости эндокринологи назначают противодиабетические препараты.

Нередким спутником системной глюкокортикостероидной терапии является гипертоническая болезнь. Больные аутоиммунной пузырчаткой должны находиться под наблюдением врача-терапевта, который при необходимости назначает гипотензивную терапию.

С целью профилактики ангиопатических явлений в лечении используют сосудистые препараты и препараты, влияющие на процессы тканевого обмена, а также антикоагулянты (например, гепарин натрий).

Наружная терапия при истинной IgG-зависимой пузырчатке

При поражении кожного покрова в медицинской практике аутоиммунных буллезных дерматозов, включая пузырчатку, широко используют водные растворы анилиновых красителей и аэрозоли, способствующие заживлению эрозивных дефектов.

При поражении слизистой оболочки полости рта – отвары трав (ромашка, шалфей), масло облепихи и шиповника, бура с глицерином, яичный белок, растворы хлоргексидина или клотримазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достигнутый за последние годы серьезный прогресс в понимании этиологических и патогенетических факторов, способствующих развитию истинной IgG-зависимой пузырчатки, позволяет своевременно провести диагностические и лечебные мероприятия. Клинические знания по манифестации и течению данного буллезного дерматоза в современных условиях позволяют врачу непосредственно у постели больного заподозрить этот жизни угрожающий аутоиммунный буллезный дерматоз: присутствие на коже больного пузырей с тонкой и вялой покрывкой, склонные к слиянию и периферическому росту эрозии, положительный феномен Никольского. Дальнейшее подтверждение клинического диагноза требует тщательного и как можно более полного обследования больного с использованием молекулярно-биологических методов исследования, включая методы иммунофлюоресценции. Последние, как известно, являются «золотым» стандартом в диагностике истинной IgG-зависимой пузырчатки. Выявление циркулирующих IgG-аутоантител и/или фиксированных иммунных комплексов, содержащих IgG, в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса оказывают окончательное решение в подтверждении аутоиммунной пузырчатки.

Своевременно диагностируемый данный буллезный дерматоз и адекватное назначение иммуносупрессивной терапии способны спасти жизнь каждого больного и сохранить его социально-психологический статус.

Список литературы

1. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической патологии (атлас). – М.: МНПИ, 2000. – 109 с.
2. Галлямова Ю.А., Некрасова-Штайн Л.В., Сюч Н.И. Вульгарная пузырчатка: учебное пособие. – М., 2006. – 77 с.
3. Матушевская Е.В. Пемфигус // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 11. – С. 701-713.
4. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов: пособие для врачей. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 45 с.
5. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. Аутоиммунная пузырчатка: от истоков развития до наших дней. – Екатеринбург: Издательские решения, 2016. – 312 с.
6. Никольский П.В. Случай pemphigus foliaceus Cazenavi // Труды V съезда русских врачей в память Н.И. Пирогова. – СПб., 1894. – Т. II. – С. 126-130.
7. Потехаев Н.С., Махнева Н.В., Теплюк Н.П. Современная терапия аутоиммунной пузырчатки и превентивные меры осложнений: методические рекомендации. – М., 2014. – 20 с.
8. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения / под ред. Е.В. Соколовского. – СПб.: СОТИС, 1999. – С. 3-48.
9. Руководство по дерматовенерологии / под ред. Л.Н. Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1964. – Т. 3. – С. 286-324.
10. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. – ИПК: КОСТА, 2012. – 144 с.
11. Сумароков А.В. ПТ преднизолоном и цитостатиками в практике врача-интерниста // Нижегородский медицинский журнал. – 1993. – № 4. – С. 80-83.
12. Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. – М.: Медицина, 1979. – С. 9-11.
13. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. – М.: Медицина, 2003. – С. 128-134.
14. Ahmed A.R. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 45. – № 5. – P. 679-690.

-
15. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H. et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – № 4. – Vol. 60. – P. 595-603.
 16. Anhalt G.J., Kim S., Stenley J.R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – № 25. – P. 1729-1735.
 17. Balachandran C. Treatment of pemphigus // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2003. – Vol. 69. – № 1. – P. 3-5.
 18. Barnadas M., Roe E., Brunet S. et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – № 1. – P. 69-74.
 19. Dupuy A., Viguier M., Bedane C. et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) // *Arch. Dermatol.* – 2004 – Vol. 140. – № 1. – P. 91-96.
 20. Eming R., Rech J., Barth S. et al. Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption // *Dermatology.* – 2006. – Vol. 212. – № 2. – P. 177–187.
 21. Engineer L., Bhol K. C., Ahmed A.R. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – № 6. – P. 1049-1057.
 22. Enk A., Fierlbeck G., French L. et al. Use of high-dose immunoglobulins in dermatology // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2009. – Vol. 7. – № 9. – P. 806-812.
 23. Esposito M., Capriotti E., Giunta A., Bianchi L., Chimenti S. Long-lasting remission of pemphigus vulgaris treated with rituximab // *Acta Derm. Venereol.* – 2006. – Vol. 86. – № 1. – P. 87-89.
 24. Fernando S.L. (ed.) *Skin biopsy, diagnosis and treatment.* – InTech, 2013. – 184 p.
 25. Goebeler M., Herzog S., Brocker E.B., Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149. – № 4. – P. 899-901.
 26. Helou J., Allbritton J., Anhalt G.J. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol. 32. – № 3. – P. 441-447.
 27. Hertl M., Zillikens D., Borradori L. et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bul-

lous skin diseases // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2008. – Vol. 6. – № 5. – P. 366-373.

28. Herzog S., Schmidt E., Goebeler M., Brocker E.B., Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins // Acta Derm. Venereol. – 2004. – Vol. 84. – № 1. – P. 48-52.

29. Ishii N., Hashimoto K., Zillikens D., Ludwig R.J. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in autoimmune skin blistering diseases // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 38. – № 2-3. – P. 186-195.

30. Lüftl M., Stauber A., Mainka A. et al. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149. – № 3. – P. 598-605.

31. Robinson N., Hashimoto T., Amagai M., Chan L.S. The new pemphigus variants // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40. – № 5. – P. 649-671.

32. Ruocco V., Brenner S., Ruocco E. Пузырчатка вульгарная // Европейское рук-во по лечению дерматологических болезней / под ред. Кацмбаса А.Д., Лотти Т.М.; пер. с англ. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – С. 409-416.

33. Schmidt E., Klinker E., Opitz A. et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148. – № 6. – P. 1222-1229.

34. Schmidt E., Seitz C.S., Benoit S., Brocker E.B., Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 156. – № 2. – P. 352-356.

35. Schmidt E., Goebeler M., Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1173. – P. 683-691.

36. Shimanovich I., Herzog S., Schmidt E. et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption // Clin. Exp. Dermatol. – 2006. – Vol. 31. – № 6. – P. 768-774.

37. Uzun S., Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – № 3. – P. 411-415.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1.

Основные принципы диагностики IgG-зависимой пузырчатки

Формы IgG-зависимой пузырчатки	Локализация патологического процесса		Феномен Никольского (прямой/непрямой)	Цитологические признаки (акантолитические клетки – клетки Тцанка)	Патогистологические признаки (акантолиз, внутриэпидермальные пузырьки)	Иммуногистологические признаки (специфические IgG-аутоантитела к межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия – циркулирующие и/или фиксированные в тканях)
	Кожные покровы	Слизистая оболочка				
1	2	3	4	5	6	7
Клинические формы						
Вульгарная пузырчатка	+	+	+	+	+	+
	(туловище, конечности, лицо, в/ч головы)	(всегда вовлечена; в 70% случаев – первичное место поражения на слизистой оболочке полости рта)		(большое количество в виде отдельных клеток либо пласта сгруппированных клеток)	надбазальный пузырь	(IgG в МСС преимущественно базального и шиповатого слоев эпидермиса)

1	2	3	4	5	6	7
Вегетирующая пузырчатка	+	+	+	+	+	+
(веррукозные разрастания на поверхно- сти эрозий, располагаю- щиеся в есте- ственных складках и отверстий)	(реже, чем при вульгарной пузырчатке)			(изобильное количество)	надбазальный пузырь	(IgG в МСС преимущественно базального и шиповатого слоев эпидермиса)
Листовидная пузырчатка	+	-	+	+	+	+
(в/ч головы, лицо, грудная клетка)			(резко поло- жительный)	(умеренное количество)	субкорнеаль- ный пузырь	(IgG в МСС преимущественно шиповатого и зернистого слоев эпидермиса)
Себорейная пузырчатка	+	+	+	+	+	+
(сочетание клинических признаков листовидной пузырчатки и красной волчанки)	(крайне редко, около 9% случаев)			(умеренное количество)	субкорнеаль- ный пузырь	(IgG в МСС преимущественно шиповатого и зернистого слоев эпидермиса)

1	2	3	4	5	6	7
Патогенетические формы						
Паранеопластическая пузырчатка	+	(как правило, тотальное поражение слизистых оболочек)	+	+	надбазальный пузырь, некроз и вакуолизация кератиноцитов	(IgG в МСС всех слоев эпидермиса) +
Лекарственно-индуцированная пузырчатка	+	(может иметь сходную клиническую картину с вульгарной, листовидной или себорейной формами пузырчатки)	+	+	микропузырь на уровне базального или зернистого слоев эпидермиса	(IgG в МСС базального/шпиговатого/зернистого слоев эпидермиса) +

Примечание: МСС – межклеточная связывающая субстанция

**Некоторые основные лекарственные препараты,
используемые в терапии IgG-зависимой пузырчатки**

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Глюкокорти- костероиды	<p>Системный ингибирующий эффект на клеточно-воспалительные процессы происходит на уровне регуляции генов и до-стигается за счет взаимодействия кортикостероида со специфическими рецепторами чувствительных клеток во многих тканях.</p> <p>Способствуют снижению:</p> <ul style="list-style-type: none"> • продукции медиаторов воспаления; • продукции и количества циркулирующих иммунокомпетентных клеток; • активации системы комплемента; • активности макрофагов и фибробластов, вовлеченных в хронический воспалительный процесс. 	80-100 мг/сут регос в перерасчете на преднизолон с поэтапным снижением дозы до подерживающей (не менее 10 мг/сут в перерасчете на преднизолон).	<ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез • Вирус иммунодефицита человека, • Вирусный гепатит В • Вирусный гепатит С • Сифилис 	<p><i>Системный:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипертензия • Психоз • Сахарный диабет • Увеличение массы тела • Катаракта • Кандидоз • Атрофия слизистой • Стероидная миопатия • Вторичная пиодермия <p><i>Слизистая оболочка</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Кандидоз • Атрофия слизистой 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертензия • Психоз • Сахарный диабет • Увеличение массы тела • Катаракта • Кандидоз • Атрофия слизистой • Стероидная миопатия • Вторичная пиодермия

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Азатиоприн	<p>Имидазольное производное 6-меркаптопурина (антиметаболит пуринов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • легко проникает через клеточные мембраны и внутриклеточно конвертируется в производные пурина, включая активный нуклеотид (тиоинозиновая кислота); • тиоинозиновая кислота угнетает биосинтез нуклеиновых кислот, вызывая повреждение ДНК через включение «ложного» производного пурина; • это действие способствует подавлению пролиферации Т- и В-лимфоцитов и, как следствие, их функциональным нарушениям. <p>Прролиферация Т- и В-лимфоцитов, не являющаяся источником естественных нуклеотидов, полностью зависима от синтеза пуринов de novo, которая ингибируется дополнительным метаболитом. Другие типы клеток могут использовать альтернативные пути биосинтеза нуклеиновых кислот.</p>	<p>100-150 мг/сут per os с постепенным снижением дозы до полной отмены</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Триопурин метилтрансфераза (исключить риск развития аплазии костного мозга) • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Электролиты • Мочевина • Креатинин 	<p>Клинический анализ крови еженедельно в течение первых 8 недель, далее – ежемесячно</p>	<p>Тяжелые побочные реакции с ингибиторами ксантиноксидазы (например, аллопуринол)</p>

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Метотрексат Антиметаболит цитотоксический. Аналог фолиевой кислоты. Как конкурентоспособный ингибитор фермента дигидрофолатредуктазы способен предотвращать регенерацию промежуточных (например, тетрагидрофолат) продуктов, необходимых для синтеза пуринов, и синтез ДНК посредством влияния на образование тимидилата (специфический компонент ДНК): <ul style="list-style-type: none"> • активно пролиферирующие ткани (стволовые клетки костного мозга, кожа и лимфоциты, клетки слизистой оболочки полости рта) – наиболее чувствительны к воздействию метотрексата. • метотрексат обладает наиболее мощным цитостатическим действием на Т- и В-лимфоциты, чем на другие клетки, т. к. пролиферация лимфоцитов полностью зависима от синтеза пуринов de novo. Другие типы клеток могут использовать альтернативные пути биосинтеза нуклеиновых кислот 	25 мг/сут в/м один раз в неделю до достижения положительного клинического эффекта	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Электролиты • Мочевина • Креатинин • Вирус иммунодефицита человека • Вирусный гепатит В • Вирусный гепатит С 	Клинический анализ крови еженедельно в течение первых 8 недель, далее – ежемесячно	<ul style="list-style-type: none"> • Гепато/нефротоксичность • Язвенный стоматит • Подавление костного мозга • Иммуносупрессия 	

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Циклоспорин Ингибитор кальциневрина: <ul style="list-style-type: none"> • предотвращает дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-клеток и его транслкацию в ядро, в результате чего Т-клетки не способны реагировать на специфическую антигенную стимуляцию • связывается с цитозольным белком, циклофилином, Т-лимфоцитов. Образовавшийся комплекс циклоспорин-циклофилин ингибирует кальциневрин, который обычно стимулирует транскрипцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) • способствует снижению продукции лимфокинов и высвобождению ИЛ-2. Далее происходит снижение функции эффекторных Т-клеток; • обеспечивает увеличение экспрессии трансформирующего фактора роста бета, который является мощным ингибитором ИЛ-2, стимулирующий пролиферацию клеток (в т. ч. лимфоцитов). 	Ежедневный пероральный прием дозы, не превышающей 5 мг/кг массы тела, с постепенным снижением дозы до 50 мг/сут с последующим ее отменением.	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Электролиты • Мочевина • Креатинин 	Определение уровня креатинина крови и мочи ежедневно в течение первых 8 недель, далее – ежемесячно	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичность • Гипертрихоз • Гипертензия 	

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Внутривенный иммуноглобулин человека нормальный	<p>Высокоочищенный препарат иммуноглобулина (Ig), выделенный из плазмы крови 15.000 здоровых доноров, с высокой концентрацией IgG и широким специфическим спектром против различных антигенов. При аутоиммунных заболеваниях механизм его действия не имеет четкого определения. Вероятно, оно многофакторное и включает в себя:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечение анти-идиотипическими антителами; • модуляцию экспрессии и функции Fc-рецепторов; • нейтрализацию действия патогенных антител, блокирующих активацию компонента; • уменьшение секреции провоспалительных цитокинов через модуляцию дендритных клеток и активацию T- и B-клеток; • регулирование эндогенных ингибиторов каспаз, защищающие кератиноциты от проапоптотических молекул; • подавление развития акантолиза. 	<p>Ежедневное в/в введение в течение 3-5 дней 2 г/кг массы тела</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Креатинин 	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Креатинин 	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка • Головная боль • Сердцебиение • Гипертензия • Желудочно-кишечное кровотечение • Возрастание уровня креатинина • Изменение показателей печеночных функциональных тестов • Анемия

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Ритуксимаб	<p>Генно-инженерные химерные мышино-человеческие моноклональные антитела, которые специфично связываются с CD20-антигеном (трансмембранная молекула, которая локализуется исключительно на пре-B- и зрелых В-лимфоцитах). Этот негликозилированный фосфопротеин обнаружен на нормальных и злокачественных В-лимфоцитах, но не на стволовых гемопоэтических клетках, про В-клетках, нормальных плазматических клетках или других нормальных тканях. Ритуксимаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ингибирует CD20-специфические молекулы, которые регулируют ранние процессы созревания и дифференцировки В-лимфоцитов; • приводит к истощению циркулирующих аутореактивных В-клеток (до 12 месяцев) и, предположительно, способствует подавлению dsg3-специфических CD4⁺ Т-лимфоцитов и ассоциированное с этим высвобождение провоспалительных цитокинов, обеспечивая иммунологическую толерантность 	375 мг/м ² (площадь поверхности тела) один раз в неделю в течение 4 недель;	<ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез • Вирус иммунодефицита человека • Вирусный гепатит В • Вирусный гепатит С 	Инфекции	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Лекарство	Действие	Доза	Обследование до начала терапии	Мониторинг	Побочные реакции
Иммуноадсорбция	Экстракорпоральный метод лечения для селективного (выборочного) удаления из плазмы антител и циркулирующих иммунных комплексов. Этот метод отличается от плазмафереза, при котором происходит неспецифическое удаление белков плазмы, включая факторы свертываемости крови, гормоны и альбумин, таким образом, требующих замещения свежеезамороженной плазмы или альбумина.	Первые три процедуры проводятся ежедневно, четвертую – на 8 день, затем следующие 19 процедур – длительно с интервалом от 1 до 4 недель.	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Электролиты 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Клинический анализ крови • Печеночные функциональные тесты • Электролиты 	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис вследствие катетеризации • Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Гипотензия • Брадикардия • Гипокальциемия • Парестезия • Анемия

Примечание: dsg3 – desmoglein 3 (десмоглеин 3)

Контрольные тесты

(Инструкция. Укажите номера правильных ответов)

1. К глубокой форме аутоиммунной пузырчатки относят следующие клинические формы:

- А – вульгарная
 - Б – вегетирующая
 - В – себорейная
 - Г – листовидная
 - Д – себорейная
- (Ответ: А, Б)

2. Клиническими формами аутоиммунной пузырчатки являются:

- А – вегетирующая
 - Б – себорейная
 - В – листовидная
 - Г – паранеопластическая
 - Д – вульгарная
- (Ответ: А, Б, В, Д)

3. Назовите первичный морфологический элемент, типичный для вульгарной пузырчатки:

- А – пятно
 - Б – пузырек
 - В – узелок
 - Г – напряженный крупный пузырь
 - Д – напряженный мелкий пузырь
- (Ответ: Д)

4. В процессе клинической эволюции элементов при вульгарной пузырчатке возникают следующие вторичные морфологические элементы:

- А – эрозии
 - Б – корки
 - В – воспалительные пятна
 - Г – рубцы
 - Д – язвы
- (Ответ: А, Б, В)

5. При дебюте вульгарной пузырчатки пузырь располагается:

- А – на неизменной коже
- Б – на фоне эритемы
- В – на поверхности папулы
- Г – по краю рубца
- Д – на поверхности бляшки

(Ответ: А)

6. Пузыри и эрозии при вульгарной пузырчатке могут иметь следующую локализацию:

- А – кожа
- Б – слизистая оболочка полости рта
- В – слизистая оболочка носа
- Г – слизистая оболочка гениталий
- Д – слизистая оболочка гортани

(Ответ: А, Б, В, Г, Д)

7. Поражение слизистой оболочки полости рта при истинной пузырчатке сопровождается:

- А – зудом
- Б – болезненностью
- В – жжением
- Г – парестезиями
- Д – чувством стянутости

(Ответ: Б)

8. На коже клинические проявления вегетирующей пузырчатки изначально локализуются:

- А – вокруг естественных отверстий
- Б – на тыльной поверхности кистей
- В – вокруг пупка
- Г – в области кожных складок
- Д – в области перехода слизистых оболочек на кожу

(Ответ: А, В, Г, Д)

9. При вегетирующей пузырьчатке типа Аллопо первичным морфологическим элементом сыпи является:

- А – пустула
 - Б – папула
 - В – везикула
 - Г – бугорок
 - Д – воспалительное пятно
- (Ответ: А)

10. Паранеопластическая пузырьчатка развивается у больных страдающих следующей патологией:

- А – рак внутренних органов
 - Б – лимфопролиферативные заболевания крови
 - В – меланома
 - Г – болезнь Крона
 - Д – синдром Шегрена
- (Ответ: А, Б, В)

11. Клинико-диагностический прием, характерный для аутоиммунной пузырьчатки:

- А – проба Ядассона
 - Б – реакция Пирке
 - В – проба Бальзера
 - Г – феномен Никольского
 - Д – феномен Кебнера
- (Ответ: Г)

12. В основе феномена Никольского лежит:

- А – акантолиз
 - Б – паракератоз
 - В – акантоз
 - Г – гранулез
 - Д – спонгиоз
- (Ответ: А)

13. Акантолитические клетки обнаруживают при:

А – герпетиформном дерматите Дюринга

Б – аутоиммунной пузырчатке

В – сифилитической пузырчатке

Г – экземе

Д – буллезном пемфигоиде Лёвэра

(Ответ: Б)

14. Для подтверждения диагноза аутоиммунной пузырчатки необходимо провести следующее лабораторное исследование:

А – цитологическое исследование мазков-отпечаток на акантолитические клетки

Б – гистологическое исследование биоптата кожи для выявления уровня образования пузыря

В – посев содержимого пузыря на флору и чувствительность к антибиотикам

Г – иммуногистохимическое исследование биоптата кожи с целью выявления фиксированного IgG в межклеточной субстанции эпидермиса

Д – цитологическое исследование содержимого пузыря для выявления эозинофилов

(Ответ: А, Б, Г)

15. Укажите основной патогистологический признак истинной пузырчатки:

А – спонгиоз

Б – акантоз

В – акантолиз

Г – гиперкератоз

Д – паракератоз

(Ответ: В)

16. При иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи при вульгарной пузырчатке выявляют основной признак:

А – фиксацию IgG в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса

Б – фиксацию IgM периваскулярно в дерме

В – фиксацию IgG в зоне базальной мемbrane эпидермиса

Г – фиксацию IgG периваскулярно в дерме

Д – гранулярные отложения IgA в сосочковом слое дермы

(Ответ: А)

17. Основной (базовой) терапией аутоиммунной пузырчатки является:

А – системный глюкокортикостероид

Б – цитостатик

В – моноклональные антитела к антигену CD20 (ритуксимаб)

Г – иммуносупрессор

Д – плазмаферез

(Ответ: А)

Учебное издание

Махнева Наталия Викторовна,
Теплюк Наталия Павловна

Учебное пособие

**ИСТИННАЯ IgG-ЗАВИСИМАЯ ПУЗЫРЧАТКА:
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**



Компьютерный набор, корректура
и форматирование авторов
Технический редактор Доронкина Е.Н.
Подписано в печать 25.01.2017 г.
Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Формат 60 × 84 1/16
Печать трафаретная. Печ. л. 2,3.
Тираж 500 экз. Заказ № 004-17.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3