

DOI: 10.14427/jipai.2017.4.31

Трудности дифференциальной диагностики пузырных дерматозов. Эритематозная пузырчатка – случай из клинической практики

С.Ю. Петрова, В.М. Бержец, О.В. Радикова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Россия, Москва

Difficulties of differential diagnosis of blistering dermatoses. Pemphigus erythematosus is a case from clinical practice

S.Yu. Petrova, V.M. Berzhets, O.V. Radicova

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Russia

Аннотация

Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов - сложная проблема. От диагноза зависят характер лечения и прогноз заболевания. В статье проанализирована дифференциальная диагностика клинической и гистологической картины эритематозной пузырчатки. Рекомендованы необходимые иммунологические методы диагностики заболевания. Рассмотрена возможность их использования в стадию ремиссии патологического процесса.

Ключевые слова

Пузырные дерматозы, эритематозная пузырчатка, дифференциальная диагностика, гистология, иммунологические тесты, терапия больных пузырчаткой.

Пузырчатка – относится к пузырным дерматозам и является редким тяжёлым кожным заболеванием, которое может приводить к летальным исходам как во время обострения, так и в процессе лечения. Иммунопатология недуга связана с наследственно обусловленным аутоиммунным состоянием [1]. Аутоантитела (IgG) направлены против десмоглеина кератиноцитов. Десмоглеин – молекула адгезии десмосомы, относящаяся к группе кадгеринов. Это гликопротеин, обеспечивающий гомологичную межклеточную адгезию в десмосоме [2]. Хотя последние научные исследования оспаривают монопатогенетическое объяснение иммунологического аспекта развития пузырчаток. Более 50 органоспецифических и не органоспецифических антигенов (Ag) могут

Summary

Differential diagnosis of blistering dermatoses is a difficult problem. The treatment and prognosis determines from the diagnosis. Differential diagnosis of the clinical and histologic picture of pemphigus erythematosus was analyzed in the article. Necessary immunological methods was recommended for diagnosis of the disease. The possibility is considered of their use in remission of the pathological process.

Keywords

Blistering dermatoses, pemphigus erythematosus, differential diagnosis, histology, immunological tests, treatment of pemphigus patients.

быть мишенями аутоиммунитета при данном заболевании. Аутоантитела (Аат) могут вырабатываться как к десмосомальным кадгеринам так и к другим молекулам клеточной адгезии, холинэргическим и другим рецепторам клеточных мембран, митохондриальным белкам. Взаимодействие Аат с Ag клеточных мембран вызывает активацию внеклеточных протеиназ, что приводит к разрушению десмосом эпидермоцитов, а также цепь последовательных событий внутри клетки, активирующей программу её гибели [3].

Дифференциальная диагностика буллезных дерматозов очень важна, так как прогноз, а также варианты лечения существенно различаются в зависимости от выявленной патологии. Кроме того, некоторые буллезные болезни могут ука-

зывать на наличие скрытой злокачественности, а также могут быть связанными с токсическим воздействием медикаментозной терапии на организм [4].

Эритематозную пузырчатку чаще всего следует дифференцировать от красной волчанки, себорейной экземы, вульгарной, листовидной и бразильской пузырчаток, субкорнеального пустулёзного дерматоза Снеддона-Уилкинсона, многоформной экссудативной эритемы. Среди лабораторных методов диагностики себорейной пузырчатки наиболее распространенными являются мазки-отпечатки на акантолитические клетки и гистологическое исследование. При гистологическом исследовании наблюдаются щели или пузыри под роговым или зернистым слоем эпидермиса, фолликулярный гиперкератоз [5]. Из иммунологических методов исследования на себорейную пузырчатку на современном этапе самым перспективными являются: реакция прямой иммунофлюоресценции при котором обнаруживают отложение IgG и C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом. [6, 7], исследование сыворотки крови методами непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), ИФА и иммуноблотингом, что позволяет выявить циркулирующие антитела класса G к десмоглеинам 1-го типа. В сыворотке крови больных эритематозной пузырчаткой, нередко обнаруживают антинуклеарные антитела, которые свойственны также для системной красной волчанки [8]. Результаты иммунологических исследований аутоиммунной пузырчатки в стадии клинической ремиссии продемонстрировали сохранение гуморального ответа с наличием широкого спектра Аат к антигенам десмосомального аппарата эпидермиса. При этом титр циркулирующих Аат выше уровня естественных антител [9,10].

Лечение себорейной пузырчатки наиболее обоснованно глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами. Само по себе лечение небезопасно для пациента из-за множества побочных эффектов терапии и требует квалифицированного и внимательного отношения к пациенту не только на госпитальном этапе, но и в процессе амбулаторного лечения [11].

Цель исследования: рассмотреть и проанализировать конкретный клинический случай себорейной пузырчатки. Задачи исследования: совершенствование тактики диагностики данной тяжёлой группы пациентов. Материалы и методы: амбулаторная карта больного, пациент.

Результаты

Пациент М. 79 лет находился на лечении в филиале «Останкинский» МНПЦДК ДЗМ с 2006 года с диагнозом себорейный дерматит. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, хронический дуоденит, хронический панкреатит, хронический колит с дисфункцией толстой кишки, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, гипертоническая болезнь 3 степени с риском развития 4 степени, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, глаукома, начальные проявления катаракты, нормохромная анемия.

Кожный процесс был представлен слабо зудящими единичными ассиметричными эритематозными очагами с четкими границами на коже лица. Пациент проходил не однократные курсы лечения с использованием антигистаминных препаратов и наружных ГКС мазей и кремов с временным слабopоложительным эффектом. В 2012 году высыпания приобрели распространённый характер и представляли собой субъективно беспокоящие слабым зудом и жжением эрозированные очаги, покрытыми серовато-жёлтыми корками диаметром до 1 см, а также очаги эритемы с чёткими границами на коже лица, волосистой части головы, спины и груди. Симптом Никольского был слабopоложительный. Пациент был госпитализирован в стационар с направительным диагнозом себорейная пузырчатка, где диагноз подтвердили. Клинический анализ крови – эритроциты $3,83 \times 10^{12}/л$ снижены. Остальные показатели как в этом анализе, так и в клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция в пределах нормы. В цитологическом анализе - в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий акантолитических клеток не обнаружено. Проводимое лечение: метипред (метилпреднизолон) в начальной дозе – 32 мг в сутки; диета бессолевая с повышенным содержанием белка и ограничением легкоусвояемых углеводов; медикаментозные средства для коррекции системных побочных эффектов, вызванных приёмом ГКС и для лечения сопутствующих заболеваний; необходимые антисептические средства наружно. После регресса клинических проявлений и выписки больного из стационара пациенту проводили постепенное снижение дозы метилпреднизолона, доведя её до 1 мг в сутки, что ниже поддерживающих доз ГКС, рекомендованных для терапии пузырчаток [7].

Новые высыпания появились на поддерживающей дозе, которую пациент получал около

полугода. Клиническая картина кожного процесса и жалобы у больного напоминали начальные проявления заболевания 2006 года. В то же время эритематозные очаги, представленные на коже щек, были резко отёчны, как на них самих, так и в районе видимо здоровой кожи прослеживались папулоподобные элементы. Сами очаги частично были покрыты корками. На коже лица присутствовал чётко выраженный усиленный сосудистый рисунок (рис. 1). Пациент был неоднократно консультирован в КПО МНПЦДК ДЗМ. Диагнозы после консультации – демодекс кожи лица (*Demodex* с кожи лица – обнаружен), Т-клеточная лимфома-?, себорейная пузырчатка стадия ремиссии.

Лечение демодекса средствами наружной терапии на основе серы, метронидазола дёгтя, борной кислоты и резорцина было не эффективно. В течение месяца процесс распространился и был представлен на коже ассиметричными

кольцевидными и округлыми очагами эритемы розовато-синюшного цвета с чёткими чуть приподнятыми краями, частично покрытыми корками (рис. 2). Вблизи эритематозных, отёчных очагов и на них можно было наблюдать единичные полостные элементы небольших размеров (везикулы) и эрозивные участки, по краям которых видны обрывки покрывок пузырей (рис. 3, рис.4). Пациент был госпитализирован с направительным диагнозом себорейная пузырчатка стадия обострения. При проведении обследования: в пузырной жидкости – эозинофилия 14%; симптом Никольского – отрицательный; акантолитические клетки не обнаружены. Сам пациент обращал внимание на появление на коже пузырей, которые существовали очень недолго, вскрывались и ссыхались в корки в течение нескольких часов. Правда, он уточнял, что вскрытие пузырей было скорее всего следствием их расчёсывания.



Рис. 1. Очаги поражения на коже правой половины лица



Рис.2. Кольцевидные и округлые очаги эритемы на наружной поверхности левого бедра



Рис. 3. Эрозия на месте бывшей везикулы. Окружающая кожа не изменена



Рис. 4. Начало образования полостного элемента на фоне эритемы (выделено стрелками)

У пациента наблюдались высыпания и в полости рта в виде единичных полостных элементов с плотной крышкой на неизменённой слизистой (рис.5).

Гистология: В биоптатах кожи: эпидермис с очаговым паракератозом, выраженным спонгиозом с образованием везикул, экзоцитозом эозинофилов и нейтрофилов, в верхних отделах дермы периваскулярные лимфогистиоцитарные с примесью значительного количества эозинофилов инфильтраты.

Дифференциальная диагностика клинической и гистологической картины.

Основного прямого признака пузырьчатки – наличия щелей и пузырей в эпидермисе не выявлено, нет и патогномичного симптома для себорейной пузырьчатки – фолликулярного гиперкератоза. В тоже время наличие в поверхностных отделах дермы лимфогистиоцитарного инфильтрата с эозинофилами свойственно именно всем вариантам пузырьчаток [12]. Впрочем,

спонгиоз и экзоцитоз клеток дермы в эпидермис также могут являться ранними признаками пузырьчатки. Возможны схожие проявления и при начальных формах герпетического дерматита Дюринга, в виде обнаружения внутриэпидермальных пузырьков, возникающих в следствии спонгиоза, но дермальный инфильтрат обычно состоит преимущественно из эозинофилов. [13, 5]. Учитывая данные гистологии, а также 1) наличие выраженной субъективной симптоматики 2) полиморфизм высыпаний; 3) длительное существование полостных элементов на слизистой полости рта; 4) эозинофилию в содержимом пузырей; 5) отрицательный симптом Никольского; 6) отсутствие акантолитических клеток; 7) тяжёлую сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта после консультации пациента у профессора Львова А.Н. был выставлен предположительный диагноз – герпетический дерматит Дюринга, а также возможность сочетанной патологии эритематозной пузырьчатки и герпе-



Рис. 5. Везикулы на слизистой полости рта

тиформного дерматита Дюринга. и назначено пробное лечение препаратом дапсон 2т 2 раза в день (100 мг) в сутки и метипред 1 мг в сутки. На фоне проводимой терапии патологический процесс усилился, стал носить распространённый характер и был представлен множественными кольцевидными и округлыми очагами эритемы на туловище, верхних и нижних конечностях и на лице. Очаги были отёчны, покрыты корками или эрозированны размером до величины взрослой ладони, на поверхности эритематозных очагов наблюдалось небольшое количество везикулёзных элементов с напряжённой покрывкой и прозрачным или мутным содержимым. Проведено повторное цитологическое исследование - в мазках-отпечатках акантолитические клетки не обнаружены, эозинофилы – не обнаружены, симптом Никольского – отрицательный. Пациенту вновь был выставлен диагноз - себорейная пузырьчатка стадия обострения и проведено лечение высокими дозами метилпреднизолона – 32 мг в сутки. Лечение успешное, высыпания на коже пациента прошли. Сейчас он находится на диспансерном учёте и получает поддерживающую дозу метилпреднизолона – 7 мг в сутки.

Учитывая, что пациент находится на поддерживающем курсе ГКС и процесс находится в стадии клинической ремиссии решено было провести реакцию непрямой иммунофлюоресценции к десмоглеинам 1 и 3 типов, чтобы посмотреть степень активности аутоиммунного процесса на фоне проводимого лечения. Результаты обследования: Ат к десмоглеину 3, IgG – 0,75 ед/мл, Ат к десмоглеину 1, IgG – 0,86 ед/мл 9 (норма и того и другого показателя до 20,0 ед/мл).

Обсуждение

1. На этапе уточнения диагноза во время обострения кожного процесса пациенту целесообразно было бы провести следующее исследование: 1) исследование биоптата кожи методом прямой иммунофлюоресценции, позволяющий выявить иммуноглобулины класса G в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса, а при герпетическом дерматите Дюринга - зернистые отложения иммуноглобулина класса A в сосочковом слое дермы; 2) реакцию непрямой иммунофлюоресценции к десмоглеинам 1 и 3 типов; 3) Определение содержания IgA-антител к тканевой транскляминазе и к эндомизию в сыворотке крови для диагностики глютенной энтеропатии методом ИФА; 4) определение антинуклеарных антител для дифференциальной диагностики эритематозной пузырьчатки, тогда диагностика данного состояния не вызвала бы столько сложностей.

2. Учитывая, что:

- пробное лечение препаратами сульфонового ряда было не эффективно;
- анамнез заболевания: слабopоложительный симптом Никольского в 2012 году и регресс высыпаний на фоне лечения ГКС;
- возможность отсутствия акантолитических клеток в мазках отпечатках у пациентов с эритематозной пузырьчаткой, как у одной из наиболее доброкачественно протекающих форм, а также возможность наблюдения именно при этой форме, как папулоподобных элементов, так и эритематозных отёчных очагов, а также мелких пузырей и эрозий;
- данные гистологии;

- обнаружение эозинофилов, которые в пузырьной жидкости наблюдают и при аутоиммунных пузырьчатках;

вероятнее всего перед нами достаточно сложный случай эритематозной пузырьчатки [14].

3. Приведённый впоследствии иммунологический тест не может отменять диагноз, так как РНИФ сохраняется слабоположительной во время ремиссии не у всех пациентов. Безусловно, полученные иммунологические результаты позволяют нам оптимизировать лечение пациента и снизить ему поддерживающую дозу.

Выводы

На современном этапе развития дерматовенерологическая служба обладает множеством доступных иммунологических тестов для дифференциальной диагностики

пузырных дерматозов, многим из которых более двадцати лет и значение которых не следует преуменьшать. Трудности в диагностике заболевания в данном случае были обусловлены отсутствием в стандартах высокотехнологической медицинской помощи больным пузырьчаткой от 31 мая 2006 года N 439 и герпетиформным дерматитом от 15 декабря 2006 года N 845 основного «золотого» стандарта обследования пациентов с данной патологией - исследования биоптата кожи методом прямой иммунофлюоресценции, для выявления IgG в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса, а при герпетиформном дерматите Дюринга - зернистые отложения Ig A в сосочковом слое дермы.

Коллектив авторов благодарит МНПЦДК ДЗМ за предоставленные фотоматериалы.

Литература

1. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management- 3rd ed. Springer Wien New York. 2011; XXII: 594 p.
2. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. М. «Лаборатория знаний». 2017. С.216.
3. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity. DOI: 10.3109/08916934.2011.606444 · Source: PubMed 2012; 45 (1): 7-35.
4. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev. PMID: 24434358 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.047. 2014; 13 (4-5): 482-489.
5. Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М. «Медицина» 1983, с. 214.
6. Хамаганова И.В., Маляренко Е.Н., Денисова Е.В., и соавт. Ошибки в диагностике вульгарной пузырьчатки. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; Т.20(1): 30-33.
7. Миченко А.В., Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырьчаткой. Москва. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013, с. 8-13.
8. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн., 1991, 320 с.
9. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. Клинико-иммунологические особенности аутоиммунной пузырьчатки в стадии клинической ремиссии. Фундаментальные исследования 2014; № 4 (часть 1): 105-108.
10. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. Продукция специфических аутоантител при аутоиммунной пузырьчатке в стадии клинической ремиссии. Сборник тезисов VI Международного форума дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2013, с. 133-134.
11. Комердус И.В., Будул Н.А., Чеканова А.В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики. РМЖ 2017; Т. 25: 1: 45-48.
12. Патология [Электронный ресурс] / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. <http://old.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412800.html>.
13. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М. «Медицина», 1999; Т.2: 173-176.
14. Хамаганова И.В., Новосельцев М.В., Лебедева Е.В. Эозинофилы при вульгарной пузырьчатке. Клин. дерматол. венерол. 2017; Т.16, №2: 112- 116.

Сведения об авторах:

Петрова Станислава Юрьевна - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов НИИ ВС им. И.И. Мечникова.

Бержец Валентина Михайловна - д.б.н., профессор, зав. лабораторией по разработке аллергенов НИИ ВС им. И.И. Мечникова.

Радикова Ольга Вячеславовна - к.м.н., научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов НИИ ВС им. И.И. Мечникова.

Поступила 29.09.2017 г.