

Л. Л. АЛЕКСАНДРОВА, А. С. РУТКОВСКАЯ, Л. А. КАЗЕКО

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ
С ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПОЛОСТИ РТА**

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КОНСЕРВАТИВНОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Л. Л. АЛЕКСАНДРОВА, А. С. РУТКОВСКАЯ, Л. А. КАЗЕКО

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ
С ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПОЛОСТИ РТА**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 616.529.1-06:616.311-001-07.08(075.8)

ББК 56.6я73

А46

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.01.2022 г., протокол № 1

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей стоматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. А. Юдина; канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней Белорусского государственного медицинского университета М. В. Качук

Александрова, Л. Л.

А46 Подходы к диагностике и лечению буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки полости рта : учебно-методическое пособие / Л. Л. Александрова, А. С. Рутковская, Л. А. Казеко. – Минск : БГМУ, 2022. – 20 с.

ISBN 978-985-21-1119-5.

Представлены классификации, клинические проявления, методы диагностики и дифференциальной диагностики буллезных поражений слизистой оболочки полости рта. Рассмотрены междисциплинарные подходы к комплексному лечению данной патологии.

Предназначено для клинических ординаторов, аспирантов, обучающихся по специальности 1-79 01 07 «Стоматология», слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров.

УДК 616.529.1-06:616.311-001-07.08(075.8)

ББК 56.6я73

ISBN 978-985-21-1119-5

© Александрова Л. Л., Рутковская А. С., Казеко Л. А., 2022
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2022

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Буллезные дерматозы (БД) представляют собой группу хронических аутоиммунных заболеваний с рецидивирующим течением, при которых основным клинико-морфологическим элементом поражения кожи и слизистых, в том числе слизистой оболочки полости рта (СОПР), является пузырь (bulla). К ним относятся как наследственные, так и приобретенные заболевания, этиология и патогенез которых различны и недостаточно изучены. БД занимают особое место среди поражений слизистых, поскольку они отличаются крайне тяжелым, упорным течением, устойчивостью к терапии, частым развитием осложнений и в ряде случаев приводят к летальному исходу. Например, при вульгарной пузырчатке (pemphigus vulgaris) показатели смертности в 2,3–3,3 раза выше, чем аналогичные показатели при других дерматозах.

Распространенность дерматозов и их вариабельность зависит от региона проживания и возраста пациентов. Заболеваемость может значительно отличаться даже в пределах одной группы. Например, «нечастый» БД — герпетиформный дерматит — встречается в несколько раз чаще, чем буллезная мультиформная эритема (1–1,4 и 0,3–0,5 случая на 100 000 населения соответственно). Истинная акантолитическая пузырчатка, по мнению некоторых авторов, является самым распространенным БД (74 %) и среди всех кожных заболеваний составляет от 0,74 до 2,8 % случаев.

Слизистые оболочки (полости рта, глаз, носа, пищевода и аногенитальной области) при БД поражаются в 85 % случаев. Кроме того, первые признаки заболевания появляются также на слизистых оболочках, в том числе и СОПР, в связи с чем они длительное время остаются основными симптомами дерматозов. Следует отметить, что изолированное поражение СОПР встречается в 60–90 % случаев. Кожа вовлечена в патологический процесс в меньшей степени.

Встречаются случаи аутоиммунных БД с атипичной клинической картиной и локализацией, что значительно затрудняет диагностику. Чаще болеют пожилые лица старше 60 лет и женщины. У более молодых и детей БД, в частности, паранеопластическая пузырчатка и болезнь Гужеро–Хейли–Хейли, могут ассоциироваться с онкологическими заболеваниями (хронической лимфоцитарной лейкемией, раком эпителиального происхождения, злокачественной меланомой и др.). Считается, что антигены опухолей приводят к образованию антител IgG к десмоглеину-3 (DSG3), которые вызывают акантолиз и вторичную аутоиммунную реакцию.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Существует множество классификаций БД, что связано как с этиологической и патогенетической неоднородностью данной группы заболевания, так и с различным подходом к их систематизации дерматологическими школами (например, врожденный, приобретенный, аутоиммунный или инфекционный характер дерматоза). Также учитываются особенности клинико-морфологических элементов поражения, размеры, локализация пузырей, их гистологическая характеристика (интра- или субэпителиальные). Следует отметить, что при одних видах БД пузыри являются основным клиническим симптомом заболевания (аутоиммунная пузырчатка), при других — непостоянным признаком (токсикодермия, многоформная экссудативная эритема и др.).

В Международной классификации болезней (МКБ–10С, 1997 г.) БД указаны преимущественно в разделе XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки», в рубриках L10, L12, L13, L 23, L 51.

Буллезные нарушения

L10 Пузырчатка (пемфигус)

L10.0 Пузырчатка обыкновенная (L10.0X Проявления в полости рта)

L10.1 Пузырчатка вегетирующая (L10.1X Проявления в полости рта)

L10.2 Пузырчатка листовидная (L10.2X Проявления в полости рта)

L10.5 Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами (L10.5X

Проявления в полости рта)

L10.8 Другие виды пузырчатки (L10.8X Проявления в полости рта)

L12 Пемфигоид

L12.0 Буллезный пемфигоид (L12.0X Проявления в полости рта)

L12.1 Рубцующийся пемфигоид (L12.1X Проявления в полости рта)

L12.2 Хроническая буллезная болезнь у детей (L12.2X Проявления в полости рта)

L12.3 Приобретенный буллезный эпидермолиз (L12.3X Проявления в полости рта)

L12.8 Другой пемфигоид (L12.8X Проявления в полости рта)

L12.9 Пемфигоид неуточненный (L12.9X Проявления в полости рта)

L13 Другие буллезные изменения

L13.0 Герпетиформный дерматит. *Включена:* болезнь Дюринга. *Исключен:* герпетиформный стоматит (K12.02). (L13.0X Проявления в полости рта)

L13.8 Другие уточненные буллезные изменения (L13.8X Проявления в полости рта)

L13.9 Буллезные изменения неуточненные (L13.9X Проявления в полости рта)

Дерматит и экзема

L23 Аллергический контактный дерматит

L23.2 Аллергический контактный дерматит, вызванный косметическими средствами (L23.2X Проявления в полости рта)

L24 Простой раздражительный (irritant) контактный дерматит. *Исключен:* контактный стоматит (K12.14). (L24.VX Проявления в полости рта)

Крапивница и эритема

L51 Эритема многоформная

L51.0 Небуллезная эритема многоформная (L51.0X Проявления в полости рта)

L51.1 Буллезная эритема многоформная. *Включен:* синдром Стивенса–Джонсона. (L51.1X Проявления в полости рта)

В Республике Беларусь практикующие врачи (врач-дерматовенеролог, врач-стоматолог и др.) в своей работе используют классификацию МКБ–10С 1997 г., поскольку на ее основе производится статистический учет заболеваний. Однако она не всегда удобна в клинической практике, так как в ней не учтены формы и степень тяжести заболевания. Поэтому в практической работе и в научных исследованиях часто используют другие классификации БД. Так, в настоящее время в клинике широко применяют классификацию, представленную в руководстве «Клиническая дерматовенерология» под редакцией Ю. К. Скрипкина и Ю. С. Бутова (2009):

1. Истинная (акантолитическая) пузырчатка:
 - обыкновенная;
 - вегетирующая;
 - листовидная;
 - бразильская;
 - эритематозная.
2. Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли.
3. Пемфигоид (неакантолитическая пузырчатка):
 - буллезный пемфигоид;
 - рубцующийся пемфигоид;
 - доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только полости рта (Пашкова–Шеклакова).
4. Герпетиформные дерматозы:
 - герпетиформный дерматоз Дюринга;
 - герпес беременных.

Следует отметить, что для многих современных классификаций характерно ограничение группы БД преимущественно аутоиммунными, наследственными и паранеопластическими формами. Поскольку БД являются обширной группой заболеваний, различающихся по этиологии, пато-

генезу, особенностям клинических проявлений и патогистологических изменений, в классификациях учитывается, в первую очередь, наличие акантолиза — разрыва межклеточных связей с образованием пузырей. Так, расширенная классификация А. В. Самцова и И. Э. Белоусовой (2012) основана на ключевом патоморфологическом симптоме — уровне расположения пузырей (табл. 1).

Таблица 1

Классификация аутоиммунных буллезных дерматозов

Интраэпидермальные / эпителиальные	Субэпидермальные / эпителиальные
Вульгарная пузырчатка Вегетирующая пузырчатка	Буллезный пемфигоид
Листовидная пузырчатка Эритематозная пузырчатка (локализованная форма) Fogo selvagem и бразильская пузырчатка (эндемичная форма) Герпетиформная пузырчатка	Рубцующийся пемфигоид
Лекарственно-индуцированная пузырчатка	Герпетиформный дерматоз Дюринга
Паранеопластическая пузырчатка	Герпес беременных
IgA-ассоциированная пузырчатка	Линейный IgA-буллезный дерматоз
	Приобретенный буллезный эпидермолиз
	Буллезная форма системной красной волчанки

Таким образом, несмотря на существенные различия в принципах построения, все современные классификации БД не противоречат друг другу. Они могут применяться в клинической практике и научной работе, а изучение различных вариантов способствует более глубокому пониманию проблемы.

ПАТОГЕНЕЗ

БД вызываются различными аутоантителами к компонентам десмосом, вызывающим их разрушение вследствие выделения протеолитических ферментов, что приводит к формированию акантолиза с образованием пузырей на коже и/или слизистых оболочках. В связи с этим они разделяются на две группы по механизму образования пузырей: пемфигоидные заболевания, характеризующиеся субэпителиальным образованием пузырей (рис. 1, 2) и пузырчатки — с интраэпителиальным образованием пузырей (рис. 3, 4).

Таким образом, БД разделяют по клиническим, морфологическим и иммунологическим признакам.



Рис. 1. Субэпителиальный пузырь на слизистой оболочке альвеолярного отростка верхней челюсти при пемфигоиде



Рис. 2. Схема субэпителиального пузыря при пемфигоиде



Рис. 3. Эрозия слизистой альвеолярного отростка с обрывками тонкой покрывки пузыря по периферии при пемфигусе (вульгарной пузырчатке)

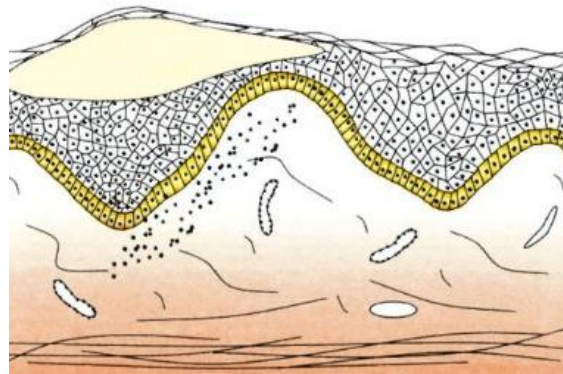


Рис. 4. Схема интраэпителиального пузыря при пемфигусе (вульгарной пузырчатке)

Например, **буллезный пемфигоид** характеризуется отложением IgG и/или IgA к трансмембранным гликопротеинам десмосом вдоль базальной мембраны с образованием антител к белкам базальной мембраны: гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BP230 и трансмембранному гемидесмосомальному гликопротеину BP180. Эти аутоантитела направлены против структурных белков десмосомы в зоне базальной эпителиальной мембраны. Десмосомная дисфункция вызывает потерю связи между базальными эпителиальными клетками и базальной мембраной, что приводит к субэпителиальному образованию пузырей (рис. 5). При **вульгарной пузырчатке** (пемфигусе) происходит **акантолиз** — утрата межклеточной адгезии с последующим формированием интраэпидермальных пузырей в супрабазальных слоях эпидермиса и/или интраэпителиальных пузырей в шиповатом слое эпителия. Таким образом, акантолиз, обусловленный продукцией IgG к белкам

(десмоглеинам) межклеточной адгезии, приводит к образованию интраэпителиальных пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках. В организме пациентов с пузырчаткой обнаруживают антитела IgG, направленные против десмоглеина-3 и иногда десмоглеина-1 (DSG1). Эти трансмембранные гликопротеины влияют на межклеточную адгезию и передачу сигналов между клетками эпителия. Акантолиз развивается либо как результат прямого подавления функции десмоглеинов при их связывании с аутоантителами, либо как результат вызванного аутоантителами нарушения передачи сигналов, что приводит к отрицательной регуляции адгезии между клетками. Аутоантитела в период обострения присутствуют в сыворотке крови, в коже и слизистых, при этом поражается любой участок многослойного плоского эпителия, в том числе СОПР (рис. 6).

В литературе в последнее время акцентируется внимание на генетической предрасположенности в патогенезе БД. Установлено, что у большинства пациентов с БД и аутоантителами только к десмоглеину-3 развивается фенотип, доминантный для слизистых оболочек, тогда как у пациентов с реактивностью к десмоглеину-1 и десмоглеину-3 наблюдаются кожно-слизистые поражения. Описаны генетические ассоциации у пациентов с пемфигоидом, направленные против нескольких компонентов гемидесмосом, в частности BP180 и BP230.

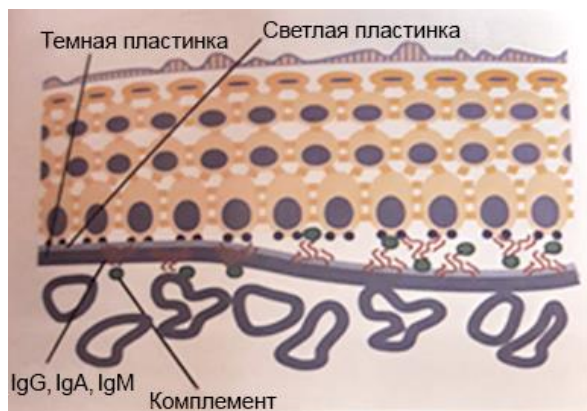


Рис. 5. Механизм образования субэпителиального пузыря при буллезном пемфигоиде

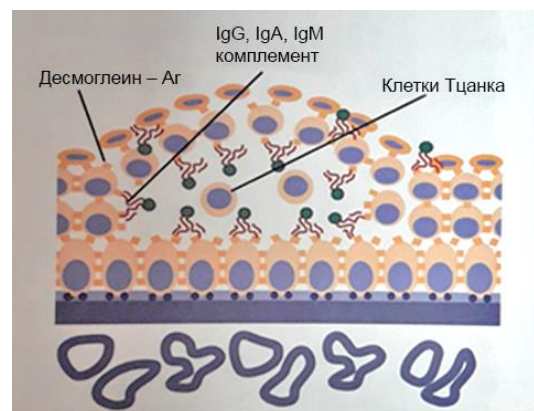


Рис. 6. Механизм образования интраэпителиального пузыря при пемфигусе (вульгарной пузырчатке)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая тяжесть заболевания варьирует в зависимости от вида дерматоза. Так, при **пемфигусе** (акантолитической, вульгарной пузырчатке) наблюдаются множественные сливающиеся эрозии с нечеткими контурами, с обрывками тонкой покрывки пузыря по периферии на воспаленной сли-

зистой (рис. 7). В условиях постоянной мацерации и при давлении пищевыми комками пузыри в полости рта моментально вскрываются. Поражения возникают на различных участках, чаще всего, на слизистой задней стенки глотки, пищевода, небных дужек, мягкого неба, зева, щек (преимущественно в ретромолярной области), боковой поверхности языка, подъязычной области. На слизистой десневого края иногда развивается десквамативный гингивит. В некоторых случаях эрозии быстро увеличиваются в размерах и поражают обширные поверхности. Характерна медленная эпителизация. Пациентов беспокоят болезненность, затруднения при жевании и глотании, выраженная саливация. Симптомы Никольского и Кебнера, как правило, положительные. Следует отметить, что отрицательный симптом Никольского не означает отсутствия пузырчатки. На начальной стадии заболевания возможно изолированное поражение слизистой. Однако при более длительном течении кожа поражается в 60–90 % случаев. Следует отметить, что при этом наблюдается тяжелое течение дерматоза с резистентностью к терапии и с развитием осложнений.

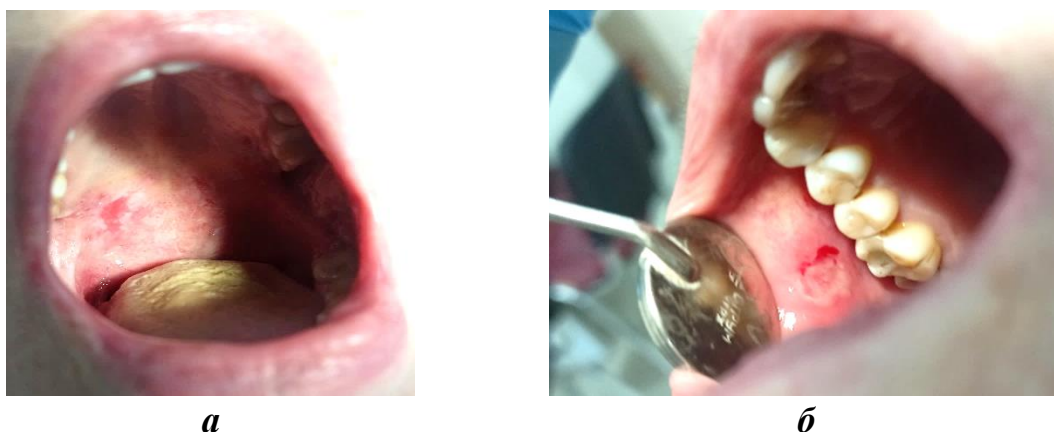


Рис. 7. Вульгарная пузырчатка (ИФА — положительные антитела к десмоглеинам-1, 3.):
а — множественные эрозии с тонкими покрывками пузырей по периферии на слизистой мягкого неба (пациентка А., 1949 г. р.); *б* — эрозии с покрывками пузырей по периферии на слизистой щеки и ретромолярной области справа (пациентка А., 1959 г. р.)

Клиническая картина **буллезного пемфигоида** (доброкачественной, неакантолитической пузырчатки) — приобретенного аутоиммунного субэпителиального пузырного дерматоза — характеризуется доброкачественным течением с образованием пузырей различных размеров с толстой покрывкой, серозным или серозно-геморрагическим содержимым на гиперемированном фоне. Пузыри сохраняются в течение нескольких дней. Поражения регистрируют на слизистых оболочках десен в 80 % случаев, щек — в 58 %, неба — в 26 %, альвеолярного отростка — в 16 %, реже — на языке и губах (7 и в 15 % случаев соответственно). При вскрытии пузырей образуются болезненные эрозии с четкими границами без тенденции к периферическому росту,

легко кровоточащие, без фибринозного налета, сравнительно быстро эпителизирующиеся. Симптом Никольского отрицательный, однако при потягивании за обрывки покрывки пузыря определяется симптом перифокальной отслойки (рис. 8). При локализации на десне пемфигоид «симулирует» десквамативный гингивит. В отличие от пузырчатки при буллезном пемфигоиде не поражается красная кайма губ. Кожа поражается значительно реже (в 10–20 % случаев). Из клинических симптомов отмечаются дисфагия, болезненные ощущения, кровоточивость и дискомфорт.

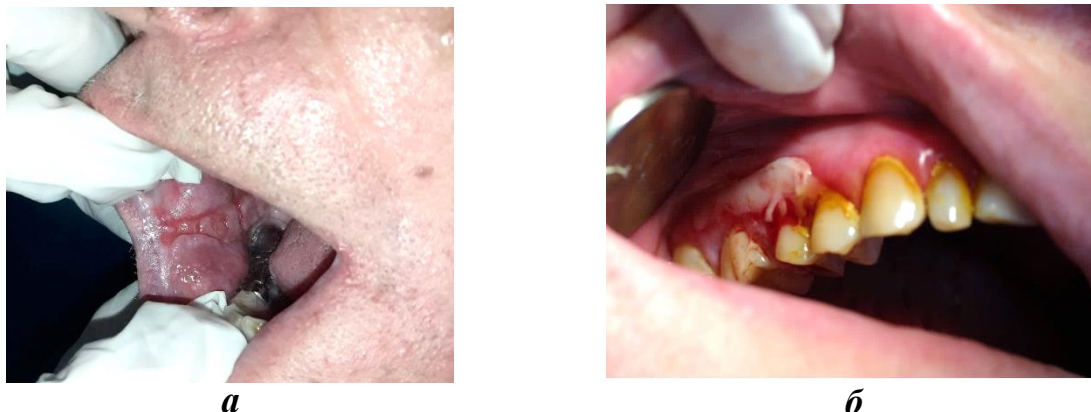


Рис. 8. Буллезный пемфигоид (ИФА — положительные антитела к BP180):
а — эрозия слизистой оболочки щеки справа с толстой покрывкой пузыря (пациент М. 1950 г. р.); *б* — эрозия слизистой оболочки альвеолярного отростка справа с толстой покрывкой пузыря (пациентка С. 1947 г. р.)

БД других групп (рубрики L12.1–12.9, L13.0, L13.8, L13.9 МКБ–10С) могут также проявляться аналогичными поражениями слизистой полости рта. Однако разница между ними зависит от того, что поражается преимущественно — кожа или слизистые. Следует отметить, что другие пемфигоиды в первую очередь поражают кожу, иногда слизистые оболочки. Также возможны сочетанные поражения (рис. 9).



Рис. 9. Буллезный дерматоз неуточненный с сочетанным поражением кожи и слизистой рта (пациентка С. 1958 г. р.):
а — поражение кожи лица и слизистой полости рта; *б* — поражение кожи туловища

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

По данным литературы, при первичном обращении пациентов с БД диагноз ставится лишь в 9–30 % случаев. Врач-стоматолог одним из первых сталкивается с проявлениями данного заболевания. В связи с этим он испытывает трудности в **диагностике БД**, которые можно объяснить:

- многообразием клинических проявлений (пузыри, эрозии, сочетанное и изолированное поражение кожи и слизистых оболочек);
- преобладанием на слизистых оболочках эрозий над пузырьными элементами;
- отсутствием патогномичных клинических признаков;
- сходством с другими поражениями СОПР (например, с буллезной формой плоского лишая слизистой рта, хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, кандидозом и др.);
- быстрым изменением клинической картины с неблагоприятным прогнозом и хроническим течением заболевания;
- низкой информативностью некоторых лабораторных методов диагностики (например, цитологического — невозможностью выявить клетки Тцанка);
- трудностями в заборе биопсийного материала со слизистой рта для морфологического исследования (определения интра- и субэпителиального пузыря);
- ограниченной доступностью и высокой стоимостью современных иммунологических методов исследования (реакции иммунофлюоресценции — РИФ, иммуноферментного анализа — ИФА с определением циркулирующих антител IgG к десмоглеину-1,3, ВР180, ВР230);
- отсутствием в практическом здравоохранении алгоритма диагностики аутоиммунных БД, с обязательным использованием современных иммунологических методов исследования.

Учитывая тот факт, что БД относится к соматической патологии с проявлениями в полости рта, диагностику и лечение заболевания должен проводить врач-дерматовенеролог и другие специалисты совместно с врачом-стоматологом. Однако анализ русскоязычной литературы показал, что отсутствует алгоритм междисциплинарной диагностики БД. В иностранных источниках приведены протоколы обследования пациентов врачом-дерматологом и врачом-специалистом по оральной медицине и патологии, которые проводят, кроме клинического, морфологического и иммунологического исследование.

Следует отметить, что в настоящее время основополагающим направлением в диагностике БД должен быть **междисциплинарный подход** с проведением комплекса клинических, морфологических и иммунологических методов исследования.

В связи с этим мы предлагаем **при первичном обращении пациента** с подозрением на БД проводить обследование пациента по следующему алгоритму:

- определять стоматологический статус согласно рекомендациям ВОЗ (2012);

- выявлять и исключать местные факторы риска и очаги одонтогенной инфекции на основании клинических протоколов диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме (2011);

- детально оценивать состояние слизистой оболочки полости рта согласно инструкции по применению «Алгоритм диагностики заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся наличием элементов поражения на слизистой оболочке полости рта» от 01.12.2017 г. № 103-1117);

- определять взаимосвязь состояния СОПР с общим и стоматологическим здоровьем;

- направлять на консультацию и углубленное обследование к врачу-терапевту и другим врачам-специалистам для определения соматического статуса (общего здоровья);

- направлять на консультацию и углубленное обследование к врачу-дерматовенерологу для постановки окончательного диагноза и назначения лекарственных средств системного действия.

Значительную сложность представляет **дифференциальная диагностика** БД, особенно на ранних стадиях развития заболевания и при изолированном поражении СОПР.

Так, вульгарную пузырчатку, буллезный пемфигоид и другие виды БД следует верифицировать между собой, а также с буллезной формой плоского лишая СОПР и системной красной волчанки. Кроме того, БД необходимо дифференцировать с группой пузырных заболеваний: лекарственной токсикодермией, токсическим эпидермальным некролизом, многоформной экссудативной эритемой, буллезным контактным дерматитом. Характеристика клинических проявлений и лабораторных методов диагностики для дифференциации пузырных поражений СОПР представлены в табл. 2.

Для клинической дифференциальной диагностики необходим тщательный сбор анамнеза, анализ особенностей клинической картины поражения СОПР и кожи. Следует также дополнительно обратить внимание на наличие жалоб на охриплость голоса, дисфагию, дизурию, поражения слизистой половых органов, глаз, что может указывать на вовлечение в процесс не только СОПР, но и слизистых других частей тела. Необходимо также учитывать вовлечение в патологический процесс кожных покровов. После сбора клинических данных требуется выполнить цитологическое исследование содержимого пузырей или мазков-отпечатков со дна эрозий с целью

обнаружения акантолитических клеток (клеток Тцанка). Однако данный тест не всегда информативен. Далее возможно проведение патоморфологического исследования биопсийного материала с окрашиванием гематоксилином и эозином (для выявления и характеристики пузыря: интраэпителиальный или субэпителиальный). Следует отметить, что данное исследование более информативно и доступно при поражении кожи. В последнее время широкое распространение получил ИФА сыворотки крови (определение циркулирующих антител IgG к десмоглеину-1, 3, BP180, BP230), чувствительность которого превышает 90 %. Кроме того, ИФА может использоваться не только как диагностический маркер, но и как метод мониторинга активности заболевания и ответа на проводимое лечение.

Таблица 2

Характеристика клинических проявлений и лабораторных методов диагностики пузырных заболеваний

Признаки	Нозологическая форма						
	пузырчатка	буллезный пемфигоид	буллезная форма плоского лишая	буллезная форма системной красной волчанки	сосудисто-пузырный синдром	многоформная эксудативная эритема	аллергический стоматит
Элементы поражения	Интраэпителиальные пузыри, множественные эрозии	Субэпителиальные пузыри, множественные эрозии	Пузырь, эрозии, вокруг папулезный рисунок	Множественные эрозии и язвы	Пузырь (единичный), эрозия	Истинный полиморфизм: эритема, папулы, пузыри, эрозии, корки	Пузырь (единичный), эрозия
Границы	Нечеткие	Четкие	Четкие	Четкие	Четкие	Нечеткие	Четкие
Цвет	Красный, белый	Красный	Красный, белый	Красный, белый	Красный	Красный	Красный
Подлежащая слизистая	Отек, гиперемия	Не изменена или легкая гиперемия	Отек, гиперемия	Отек, гиперемия	Не изменена или легкая гиперемия	Отек, гиперемия	Отек, гиперемия
Локализация	Различные анатомо-топографические отделы СОПР	Преимущественно слизистая щек, твердого и мягкого неба	Слизистая щек, ретромолярной области, дорсальная и боковая поверхность языка, реже — десна, переходная складка, губы	Слизистая центральных отделов твердого неба, мягкого неба, щек, десен и передних отделов носовой перегородки	Твердое и мягкое небо, щеки, десна, язык	Чаще передние участки СОПР (внутренняя поверхность и красная кайма губ), также слизистая щек и переходных складок	Различные анатомо-топографические отделы СОПР, преимущественно область контакта
Поражение кожи и других слизистых	Да	Да	Да	Да (патогномичное поражение лица в виде бабочки)	Нет	Да	Нет

Признаки	Нозологическая форма						
	пузырчатка	буллезный пемфигид	буллезная форма плоского лишая	буллезная форма системной красной волчанки	сосудисто-пузырный синдром	многоформная экссудативная эритема	аллергический стоматит
Течение	Хроническое	Хроническое	Хроническое, с обострениями	Хроническое, с обострениями	Хроническое	Острое	Острое
Симптом Никольского	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Может быть положительным
Микробиологическое исследование с элементов поражения	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей
Иммунологическое исследование	Антитела к пузырьным заболеваниям (десмоглеин-1, 3)	Антитела к пузырьным заболеваниям (десмоглеин BP230, BP180)	Без особенностей	Антинуклеарные антитела (АНА) и антитела к двухцепочечной ДНК (анти-дцДНК) LE-клетки	Без особенностей	Без особенностей	Повышен общий титр IgE
Морфологическое исследование	Акантолиз — расплавление межклеточных мостиков в шиповатом слое (интраэпителиальные пузыри), отек	Истончение эпителия, под базальной мембраной имеется щелевидное пространство, отсутствие акантолиза (субэпителиальные пузыри)	В центре — круглоклеточная инфильтрация, некротические массы, по периферии — гиперкератоз эпителия, в сосочковом слое диффузный лимфоцитарный инфильтрат, базальная мембрана отечна и истончена (прерывиста)	Гиперкератоз, акантоз, вакуолярная дистрофия базального слоя, местами выражена атрофия, в собственном слизистом слое диффузный воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, плазмочитов, разрушение коллагеновых и эластичных волокон	Истончение эпителия, под базальной мембраной — щелевидное пространство, отсутствие акантолиза, дистрофические изменения в собственном слизистом слое полости рта	Пузыри под эпителием и наличие периваскулярного инфильтрата из нейтрофилов	Признаки воспаления

Многие авторы считают, что на заключительном этапе диагностики, после комплексного обследования пациента, верификация конкретной нозологической формы аутоиммунного БД регистрируется по данным молекулярного спектра аутоантител.

Таким образом:

– для постановки окончательного диагноза БД и проведения дифференциальной диагностики с другими пузырьными поражениями СОПР необходимо использование совокупности данных клинического, морфологического, иммунологического методов исследования врачами различных специальностей;

– для верификации диагноза пузырных дерматозов стандартным методом исследования должно быть определение антител к десмоглеину-1, 3; BP180, BP230 с помощью ИФА и РИФ;

– отсутствие интеграции между врачами-специалистами приводит к несвоевременной диагностике, диагностическим ошибкам, отсрочке диагностики и лечения БД, что осложняет степень тяжести течения заболевания, ухудшает прогноз и качество жизни пациентов;

– при длительно незаживающих эрозивно-язвенных поражениях в полости рта, кроме онкологической настороженности, врачи-специалисты должны иметь настороженность по поводу аутоиммунных БД.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Акцентируем внимание на том факте, что БД относится к соматической патологии с проявлениями в полости рта, поэтому как диагностику, так и лечение заболевания проводит врач-дерматовенеролог и другие врачи-специалисты совместно с врачом-стоматологом. Базовая терапия БД с назначением гормональных препаратов и других лекарственных средств системного действия проводится врачом-дерматовенерологом и/или врачом-терапевтом согласно протоколам лечения (Клинический протокол диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки (утвержден приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.02.2008 г. № 142). Также врачи-специалисты лечат другие хронические соматические заболевания, имеющиеся у пациента, проводят коррекцию приема лекарственных средств системного действия, нормализуют обмен веществ. Отсутствие интеграции между врачами-специалистами приводит к нерациональной и несвоевременной терапии БД, что осложняет степень тяжести течения заболевания и ухудшает его прогноз.

При первичном посещении, кроме диагностических мероприятий, врач-стоматолог по показаниям оказывает неотложную помощь с использо-

ванием лекарственных средств местного действия, назначает симптоматическое лечение, подбирает средства для ухода за полостью рта для нормализации гигиены. Все виды стоматологической помощи оказываются после стабилизации патологического процесса и постановки диагноза.

Врач-стоматолог осуществляет **местное лечение** по предложенной авторами учебно-методического пособия схеме:

1. Мотивирует по факторам риска заболевания и роли гигиены полости рта в развитии инфицирования элементов поражения.
2. Подбирает средства по уходу за полостью рта, корректирует гигиену.
3. Проводит профессиональную гигиену.
4. Устраняет местные факторы риска, травмирующие слизистую рта.
5. Назначает местное патогенетическое и симптоматическое лечение лекарственными средствами, зарегистрированными в Республике Беларусь, согласно инструкции по применению:
 - антисептическая обработка полости рта 3–6 раз в день (растворы, таблетки для рассасывания, аэрозоли);
 - при резко выраженном воспалении под- и прилежащей слизистой — применение гормональных препаратов в виде аппликаций 2–3 раза в день (гели, мази);
 - использование средств, улучшающих регенерацию тканей 2–3 раза в день (аппликации мазей, гелей, аэрозолей).
6. Оказывает неотложную стоматологическую помощь по показаниям (устранение боли и очагов одонтогенной инфекции).
7. Осуществляет все виды стоматологической помощи после заживления элементов поражения.

Следует отметить, что при неэффективности местного лечения дерматоза в течении 2–3 недель пациент повторно (без промедления) направляется к врачу-дерматовенерологу для решения вопроса о госпитализации и/или коррекции общего лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Describing the gingival involvement in a sample of 182 Italian predominantly oral mucous membrane pemphigoid patients: a retrospective series* / P. G. Arduino [et al.] // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2017. Vol. 22. P. 149–152.
2. *Oral manifestations of autoinflammatory and autoimmune diseases* / Š. Baglama [et al.] // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2018. Vol. 27. P. 9–16.
3. *Baum, S. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases* / S. Baum, N. Sakka, O. Artsi // *Autoimmun Rev.* 2014. Vol. 13. N 4–5. P. 482–489.
4. *The first international consensus on mucous membrane pemphigoid* / L. S. Chan [et al.] // *Arch. Dermatol.* 2004. Vol. 138. P. 370–379.
5. *Domoukos, A. N. Diseases of the skin* / A. N. Domoukos, H. L. Arnold, R. B. Odom. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2008. P. 260–274.
6. *Eisen, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients* / D. Eisen // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46. P. 207–214.
7. *Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology* / C. Feliciani [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 172. P. 867–877.
8. *Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus* / A. Fukuda [et al.] // *Int. J. Dermatol.* 2016. Vol. 55. P. 657–665.
9. *Jonkman, M. F. Autoimmune bullous diseases.* / M. F. Jonkman // London : Springer. 2016.
10. *Kridin, K. Mortality and cause of death in patients with pemphigus* / K. Kridin, S. Z. Sagi, R. Bergman // *Acta. Derm. Venereol.* 2017. Vol. 97. P. 607–611.
11. *Kridin, K. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: differences in epidemiology and mortality* / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, R. Bergman // *Acta. Derm. Venereol.* 2017. Vol. 97. P. 1095–1099.
12. *McCartan, B. E. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique* / B. E. McCartan, C. M. Healy // *J. Oral. Pathol. Med.* 2008. Vol. 37. P. 447–453.
13. *Megahed, M. Histopathology of Blistering Diseases* / M. Megahed // Springer. 2004. P. 174–122.
14. *Laboratory diagnosis and clinical profile of anti-p200 pemphigoid* / J. M. Meijer [et al.] // *JAMA Dermatol.* 2016. Vol. 152. P. 897–904.
15. *Mihai, S. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases.* / S. Mihai, C. Sitaru // *J. Cell. Mol. Med.* 2007. Vol. 11, N 3. P. 462–481.
16. *Evaluation of ant-desmoglein-1 and anti-desmoglein-3 autoantibody titers in pemphigus patients at the time of the initial diagnosis and after clinical remission.* / I. Russo [et al.] // *Baltimore Medicine* 2017. Vol. 96, N 46. P. e8801.
17. *Schmidt-Westhausen, A. M. Die Biopsie und histopathologische Untersuchung von Mundschleimhaut-veränderungen* / A. M. Schmidt-Westhausen, H. Ebhardt // *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 2012. Vol. 67, N 10. P. 657–661.
18. *Алгоритм диагностики заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся наличием элементов поражения слизистой оболочки полости рта : инструкция по применению № 103-1117: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.12.2017 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; сост.: А. С. Рутковская, Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова. Минск, 2017. 10 с.*

19. Лукьянов, А. М. Алгоритм дифференциальной диагностики акантолитической пузырьчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга : инструкция по применению / А. М. Лукьянов, Ю. В. Колос. 2014. 12 с.
20. Анисимова, И. В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ / И. В. Анисимова, В. Б. Недосеко, Л. М. Ломиашвили. Москва : Мед. книга, 2008. 194 с.
21. Борк, К. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство : пер. с нем. / К. Борк, В. Бургдорф, Н. Хеде. 3-е изд. Москва : Мед. литература, 2011. 438 с.
22. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ : учеб. пособие / Л. А. Цветкова [и др.]. Москва : МЕДпресс-информ, 2005. 208 с.
23. Казеко, Л. А. Дифференциальная диагностика плоского лишая слизистой оболочки рта / Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова, А. С. Рутковская // Стоматол. журн. 2013. Т. 14, № 3. С. 223–230.
24. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения [Электронный ресурс] : утв. приказом М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, № 1245 от 26.12.2011. Режим доступа : <http://minzdrav.gov.by> Дата доступа : 07.02.2018.
25. К вопросам диагностики истинной акантолитической пузырьчатки / А. А. Кубанов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. Т. 6, № 121. С. 130.
26. Метод инцизионной биопсии слизистой оболочки полости рта : инструкция по применению № 029-0616 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.06.2016 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; А. С. Рутковская [и др.]. Минск, 2016. 7 с.
27. Schmidt, E. Pemphigoid diseases / E. Schmidt, D. Zillikens // Lancet. 2013. Vol. 381. P. 320–332.
28. Самцов, А. В. Буллезные дерматозы : монография / А. В. Самцов, И. Э. Белоусова // Санкт-Петербург : Коста, 2012. С. 144.
29. Сильвермен, С. Заболевания полости рта / С. Сильвермен, Л. Р. Эверсоул, Э. Л. Трулав. Москва : МЕДпресс-информ, 2010. 472 с.
30. Стоматологические обследования. Основные методы / Всемир. орг. Здравоохранения, пер. с англ. 4-е изд. Москва : Медицина, 1997. 76 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определение и эпидемиология.....	3
Класификация.....	4
Патогенез	6
Клиническая картина.....	8
Диагностика и дифференциальная диагностика	11
Подходы к лечению	15
Список использованной литературы	17

Учебное издание

Александрова Людмила Львовна
Рутковская Анна Станиславовна
Казеко Людмила Анатольевна

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л. А. Казеко
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 15.09.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,9. Тираж 40 экз. Заказ 423.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1119-5



9 789852 111195