

*А. П. Музыченко, М. В. Качук, Т. А. Сикорская,
А. С. Касенок, Е. В. Страпко*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЮВЕНИЛЬНОЙ ВУЛЬГАРНОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер», г. Минск*

Вульгарная пузырчатка – это хроническое аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек. Характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, направленных против белков десмосом – десмоглеина 1 и/или десмоглеина 3, ответственных за адге-

зию кератиноцитов. Формирование аутоантител приводит к потере клеточной адгезии и образованию супрабазальных пузырей. Заболевание характерно для взрослого возраста. У детей встречается редко.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, ювенильная пузырчатка, аутоиммунная буллезная болезнь, дети, акантолиз.

**A. P. Muzychenka, M. V. Kachuk, T. A. Sikorskaya,
A. S. Kasenok, E. V. Strapko**

CASE REPORT OF JUVENILE PEMPHIGUS VULGARIS

Pemphigus vulgaris is a chronic autoimmune blistering disease of the skin and mucous membranes. It is characterized by the presence of circulating autoantibodies directed against desmoglein 3 and/or desmoglein 1, which are desmosomal proteins responsible for keratinocyte adhesion. Autoantibodies result in loss of cell-cell adhesion and suprabasal blister formation. Most cases occur in adults. Cases in children are rare.

Keywords: pemphigus vulgaris, Juvenile pemphigus, autoimmune bullous disease, children, acantholysis.

Вульгарная пузырчатка относится к группе редких, хронических, потенциально угрожающих жизни аутоиммунных буллезных дерматозов, характерным клиническим признаком которой является формирование супрабазальных пузырей на коже и слизистых оболочках.

Вульгарная пузырчатка относится к дерматозам среднего возраста – преимущественно 50–60 лет. Заболеваемость истинной акантолитической пузырчаткой колеблется от 0,4 до 1,6 на 100 000 населения. В педиатрической практике статистических данных о распространенности пемфигуса нет. Имеются сведения о заболеваемости пузырчаткой от 0,1 до 0,5 на 100 000 населения или примерно 1,4–3,7% от числа всех случаев. Несмотря на то, что заболевание относится к редким дерматозам, смертность в течение года от этой патологии может достигать 54%, а в отсутствие иммуносупрессивной терапии – 90% [14].

В зависимости от возраста пузырчатка подразделяется на детскую (до 12 лет) и ювенильную (с 12 до 18 лет) формы [6].

Различают два основных типа пузырчатки – вульгарную (*pemphigus vulgaris*) и листовидную (*pemphigus foliaceus*). Кроме них выделяют паранеопластическую, медикаментозную и IgA-пузырчатку. Выделение различных клинических форм пузырчатки условно, так как клиническая картина одной формы может напоминать картину другой, кроме того возможен переход одной формы в другую. Различные формы пузырчатки развиваются под действием антител к десмосомальным кадгеринам. Основой патогенеза истинной акантолитической пузырчатки является акантолиз, возникающий в результате выработки аутоантител (преимущественно IgG1/IgG4) к поверхностным белкам кератиноцитов, вызывающим нарушение строения и функций десмосом [12]. Основными антигенами при истинной акантолитической пузыр-

чатке являются трансмембранные гликопротеины десмосом – десмоглеины 1 и 3, а также десмоколлина, адгезирующие молекулы кадгеринового типа, ацетилхолиновые рецепторы клеточных мембран и митохондриальные белки. В результате связывания аутоантител с антигенами клеточных мембран активируются апоптотические ферменты цитоплазмы, что приводит к нарушению цитоскелета кератиноцитов, механическому разрыву десмосом и формированию межклеточных щелей. В связи с этим возникает супрабазальный акантолиз [7].

Этиология вульгарной пузырчатки неизвестна. Доказано, что полиморфизм HLA-DR и HLA-DQ является основой генетической предрасположенности к пузырчатке и другим аутоиммунным заболеваниям [1]. Однако, помимо генетической предрасположенности существует множество триггерных факторов, провоцирующих иммунный ответ. В некоторых случаях дебют заболевания в детском возрасте провоцируется приемом лекарственных препаратов, содержащих тиоловые группы, физическими факторами (ожоги, ионизирующее излучение), инфекционными агентами (вирус герпеса 1, 2, 8 типов), контактом с химическими веществами и материалами (пестицидами), эмоциональным стрессом. Возможно развитие дерматоза на фоне других аутоиммунных заболеваний [15]. Однако, часто определить провоцирующий фактор не представляется возможным. К медикаментам, содержащим тиоловую группу, относятся пеницилламин, некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, цефалоспорины, этамбутол, ансамицины, пиразоловые лекарственные препараты, иммуномодуляторы (интерлейкин 2, интерферон β2а), системные ретиноиды, препараты с сульфгидрильной группой [3, 4].

Акантолитическая пузырчатка в детском возрасте имеет отличительные особенности – поражение слизистых оболочек полости рта и половых

□ Случай из практики

органов регистрируется практически в 100% случаев и часто является первичным клиническим проявлением дерматоза.

Клинический случай

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациентка С., 2004 года рождения (12 лет), считает себя больной в течение 3 месяцев, когда впервые появились высыпания на слизистой оболочке половых органов. Начало заболевания ни с чем не связывает. Наследственный и аллергологический анамнез без особенностей. Обратилась в УЗ «ЖЦГБ», на основании клинических данных был поставлен диагноз «Вульвит герпетической этиологии», в связи с чем в детском гинекологическом отделении прошла курс лечения (ацикловир, гроприносин, витаминотерапия, мирамистин) без выраженной положительной динамики. Спустя 10 дней появились высыпания на слизистой оболочке полости рта, в результате чего ребенка госпитализировали в педиатрическое отделение УЗ «ЖЦГБ» с диагнозом «ОРИ. Острый герпетический стоматит средней степени тяжести. Герпетический хейлит. Кандидоз зева». В результате проводимого лечения (ацикловир, дексаметазон, флуконазол) наблюдался незначительный положительный эффект. Было проведено следующее обследование: МРП отрицательная, ИФА ВИЧ отрицательная, ОАМ (лейкоцитоз), ОАК без патологических особенностей. При микроскопическом исследовании вагинального экссудата наблюдался лейкоцитоз (30–40 в поле зрения), при бактериологическом исследовании были обнаружены Грам (+)-кокки.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, пациентка была направлена в УЗ «ГККВД» с целью уточнения диагноза и лечения. На момент госпитализации предъявляла жалобы на поражение слизистой оболочки полости рта и половых органов, кожи лица, туловища, волосистой части головы. Общее состояние удовлетворительное. При осмотре: патологический процесс носит распространенный, асимметричный характер. На коже лица, волосистой части головы, груди, спины, подмышечных впадин имеются неправильной формы болезненные эрозии с четкими границами до 2,5 см в диаметре, некоторые из них покрыты серозно-геморрагическими корками. На слизистой оболочке щек, языка, мягкого неба, сулькулярного отдела десны, а также кожи губ определяются множественные, имеющие тенденцию к слиянию, болезненные ярко-красные эрозии. Отмечается гиперсаливация и специфический гнилостный запах изо рта. Пациентку беспокоят боли при приеме пищи и проглатывании слюны. На коже и слизистой оболочке больших и малых половых губ – эрозии с серозно-гнойным отделяемым (рис. 1–4). Симптом Никольского положительный. При пальпации лимфатических узлов наблюдалась двусторонняя подчелюстная лимфаденопатия.



Рисунок 1. Эрозии и серозно-геморрагические корки на коже губ и носа



Рисунок 2. Эрозии на слизистой оболочке твердого неба

Проведены микроскопическое и культуральное исследования из очагов на коже и слизистой оболочке половых органов, в результате которого обнаружены *Staphylococcus saprophyticus* 10⁴ и β-гемолитический стрептококк группы А, чувствительные к гентамицину, ванкомицину, доксициклину, цефтриаксону, ампициллину. Цитологическое исследование: в мазках-отпечатках из очагов слизистой оболочки полости рта, подмышечной области обнаружены множественные акантолитические клетки, окруженные эозинофилами. Общеклиническое исследование показало эозинофилию, протеинурию, бактериурию.

По данным иммунологического исследования методом иммуноферментного анализа были обнаружены циркулирующие аутоантитела (IgG) к десмоглеину 1 в титре 1:79 ОЕд/мл и к десмоглеину 3 в титре < 200 ОЕд/мл. В проведении гистологического исследования необходимости не было.

На основании анамнеза, жалоб, клинических проявлений, данных лабораторного исследования был выставлен диагноз ювенильной акантолитической вульгарной пузырчатки. В качестве базисной терапии был назначен метилпреднизолон в стартовой суточной дозе 0,6 мг/кг (32 мг) и циклоспорин А в стартовой суточной дозе 3,5 мг/кг (200 мг). На момент осмотра спустя 2 недели от начала терапии 70% эрозий находились в стадии эпителизации. Пациентка продолжает лечение.



Рисунок 3. Множественные эрозии на коже спины



Рисунок 4. Эрозии с фибриновым налетом на коже подмышечной впадины

Обсуждение

Согласно эпидемиологическим данным вульгарная пузырчатка встречается в 1–10% случаев в возрасте до 20 лет [1, 5, 10]. Согласно литературным данным за последние 45 лет описано 70 случаев вульгарной пузырчатки в детском возрасте [9, 11].

Большинство зарегистрированных случаев приходится на возраст 13–15 лет. Заболеваемость пузырчаткой в периоде новорожденности связывают с трансплацентарным пассивным переносом материнских аутоантител (Ig G). Отмечается частое сочетание вульгарной пузырчатки с другими аутоиммунными заболеваниями. Клинические про-

явления дерматоза в этой возрастной группе аналогичны взрослой форме, однако, согласно литературным данным, патологический процесс характеризуется более агрессивным течением и высоким риском летального исхода [8]. Несмотря на это у 10% пациентов с ювенильной пузырчаткой описаны длительные стойкие ремиссии [9].

Диагностика вульгарной пузырчатки в этой возрастной группе часто затруднительна и несвоевременна, что приводит к неуклонному прогрессированию заболевания и высокой вероятности летального исхода. Необходимо проведение дифференциальной диагностики с буллезным импетиго, стафилококковым синдромом ошпаренной кожи, герпетической инфекцией, многоморфной экссудативной эритемой, токсическим эпидермальным некролизом, буллезным контактным дерматитом, синдромом Стивенса-Джонсона, наследственными формами порфирии, буллезным эпидермолизом и другими аутоиммунными буллезными дерматозами (буллезным пемфигоидом, хроническим буллезным детским дерматозом, герпетиформным дерматитом Дюринга, линейным дерматозом IgA) [13, 16].

Гистологические и иммунопатологические особенности ювенильной вульгарной пузырчатки типичны и аналогичны таковым у взрослых. Для верификации диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- определение симптома Никольского является недостоверным, но простым вспомогательным критерием при подозрении на акантолитическую пузырчатку;
- цитологический анализ на наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий (проба Тцанка) – наличие акантолитических клеток является непатогномоничным, но важным диагностическим признаком;
- при гистологическом исследовании характерными особенностями являются утрата межклеточных мостиков в глубоких слоях эпидермиса, приводящая к акантолизу и формированию одиночных или множественных внутриэпителиальных полостей.

Иммунологические критерии, основанные на обнаружении специфичных аутоантител (пемфигусантител) в сыворотке крови (ИФА, нРИФ), обладают наиболее высокой эффективностью при диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов и являются обязательным этапом верификации диагноза. Так, при при листовидной пузырчатке обнаруживаются аутоантитела класса G к десмоглеину-1, при вульгарной пузырчатке – к десмоглеину-1 и десмоглеину-3. В случае клинически атипичной акантолитической пузырчатки, напоминающей по течению вульгарную и листовидную формы, с помощью иммуноферментного анализа выявляют антитела к десмоколину-3. Выявление аутоантител Ig G и A к энвоплакину и периплакину используют для подтверждения диагноза паранеоплас-

□ Случай из практики

тической пузырчатки. Возможно выявление иммуноглобулина G к десмоплакину-1 и 2, а также периплакину при других формах пузырчатки [7].

Лечение истинной акантолитической пузырчатки направлено на подавление синтеза аутоантител к белкам кератиноцитов. Основными задачами терапии являются: прекращение появления новых и регресс имеющихся буллезных элементов сыпи, эпителизация эрозий, предотвращение ухудшения общего состояния пациента, профилактика рецидивов заболевания, минимизация побочных эффектов от иммуносупрессивной терапии.

Основой фармакотерапии истинной акантолитической пузырчатки являются иммуносупрессивные препараты, в первую очередь системные глюкокортикостероиды (ГКС), которые назначают каждому пациенту с подтвержденным диагнозом. ГКС назначаются по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет. В тактике лечения акантолитической пузырчатки у детей системные ГКС могут быть назначены в комплексе с адьювантной терапией, включающей такие иммуносупрессивные препараты, как азатиоприн, микофенолят мофетил, циклофосфамид. Это позволяет избежать применения высоких доз ГКС, что особенно важно при их длительном применении, которое при пузырчатке является неизбежным. Основным побочным эффектом и причиной летального исхода является инфекция, особенно в первые месяцы терапии, что связано с применением высоких доз ГКС. Другими распространенными побочными эффектами являются подавление функции коры надпочечников, кандидоз, развитие артериальной гипертензии, стероидиндуцированного сахарного диабета, эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.

На протяжении всего курса терапии необходим тщательный мониторинг для своевременного выявления неблагоприятных побочных эффектов, включающий общий клинический анализ крови (с обязательным определением уровня тромбоцитов), биохимический анализ крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, протеинов, калия, натрия, кальция), общего клинического анализа мочи, остеоденситометрии, эхокардиографии. При поражении слизистых оболочек рекомендуются консультации оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога. При наличии соответствующих показаний проводят консультации кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, психиатра, фтизиатра.

Таким образом, верификация диагноза «Вульгарная пузырчатка» у детей вызывает трудности и часто может быть несвоевременной из-за редкой заболеваемости пемфигусом в этой возрастной группе. Поэтому для своевременной и точной диагностики необходимо руководствоваться современными критериями, включающими помимо рутинных

и иммунологические методы (РИФ, ИФА). При эрозивных поражениях слизистой оболочки полости рта и/или половых органов пузырчатка должна рассматриваться в качестве дифференциального диагноза даже у несовершеннолетних пациентов.

Лечение вульгарной пузырчатки у детей аналогично терапии взрослых, однако необходим тщательный клинико-лабораторный мониторинг для своевременного выявления и последующей коррекции неблагоприятных побочных эффектов системной иммуносупрессивной терапии.

Литература

1. Кубанова, А. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А. А. Кубановой, В. И. Кисиной. – М.: Литтерра. – 2005. – 882 с.
2. Adam, B. A. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history / B. A. Adam // *Int. J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 42–45.
3. Brenner, S. Drug-induced pemphigus / S. Brenner, A. Bialy-Golan, V. Ruocco // *Clin. Dermatol.* – 1998. – Vol. 3. – P. 393–397.
4. Brenner, S. Drug-induced pemphigus / S. Brenner, R. Wolf, V. Ruocco // *Clin. Dermatol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 41–44.
5. David, M. Juvenile pemphigus vulgaris: a 4- to 19-year follow-up of four patients / M. David, M. Zaidenbaum, M. Sandbank // *Dermatologica.* – 1988. – Vol. 177. – P. 165–69.
6. Gorsky, M. Pemphigus vulgaris in adolescence. A case presentation and review of the literature / M. Gorsky, M. Raviv, E. Raviv // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* – 1994. – Vol. 77. – P. 620–622.
7. Grando, S. A. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis / S. A. Grando [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 764–770.
8. Kanwar, A. J. Further experience with pemphigus in children / A. J. Kanwar, S. Dhar, S. Kaur // *Pediatr. Dermatol.* – 1994. – Vol. 11. – P. 107–111.
9. Laskaris, G. Oral pemphigus vulgaris in a six-year-old girl / G. Laskaris, E. Stoufi // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* – 1990. – Vol. 69. – P. 609–613.
10. Naldi, L. Feasibility of a registry of pemphigus in Italy: two-years experience / L. Naldi, M. Bertoni, T. Cainelli T // *Int. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 32. – P. 424–427.
11. Roca-Miralles, M. Pemphigus vulgaris chez une enfant de 18 mois / M. Roca-Miralles [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1993. – Vol. 120. – P. 777–779.
12. Schiltz, J. R. Production of epidermal acantholysis in normal humanskin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum / J. R. Schiltz, B. Michel // *J. Invest. Dermatol.* – 1976. – Vol. 67 (2). – P. 254–260.
13. Scricca, J. M. Pathological case of the month pemphigus vulgaris / J. M. Scricca, J. C. Alper // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1997. – Vol. 151. – P. 627–628.
14. Vinay, K. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus / R. Vinay [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 669–675.
15. Vincenzo Ruocco [et al.] Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies // *Clinics in Dermatology.* – Vol. 31 (4). – P. 374–381.
16. Weston, W. L. Misdiagnosis, treatments, and outcomes in the immunobullous diseases in children / W. L. Weston, J. G. Morelli, J. C. Huff // *Pediatr. Dermatol.* – 1997. – Vol. 14. – P. 264–272.

Поступила 12.06.2017 г.