

Махнева Наталия Викторовна
Теплюк Наталия Павловна
Белецкая Людмила Вячеславовна

АУТОИММУННАЯ ПУЗЫРЧАТКА

ОТ ИСТОКОВ РАЗВИТИЯ ДО НАШИХ ДНЕЙ



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ
УПРАВЛЕНИЯ БОЛЕЗНЬЮ

Наталия Махнева

**Аутоиммунная
пузырчатка. От истоков
развития до наших дней**

«Издательские решения»

Махнева Н. В.

Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней /
Н. В. Махнева — «Издательские решения»,

ISBN 978-5-44-832067-5

Монография представляет собой научно-клинический труд, накопленный в течение многих десятилетий профессиональной жизни авторов, с элементами исторического ракурса, результатами ряда фундаментальных исследований в области познания сущности истинной (аутоиммунной) пузырчатки, описанием клинических проявлений болезни, ее диагностики и лечения. Монография предназначена для дерматологов и широкого круга врачей, в практике которых встречаются больные с заболеваниями аутоиммунного генеза.

ISBN 978-5-44-832067-5

© Махнева Н. В.
© Издательские решения

Содержание

Предисловие	6
Глава 1.	8
Иллюстративный материал	15
Библиография	23
Конец ознакомительного фрагмента.	25

Аутоиммунная пузырьчатка
От истоков развития до наших дней
Наталья Викторовна Махнева
Наталья Павловна Теплюк
Людмила Вячеславовна Белецкая

© Наталья Викторовна Махнева, 2016

© Наталья Павловна Теплюк, 2016

© Людмила Вячеславовна Белецкая, 2016

© Полина Иванова, дизайн обложки, 2016

Корректор Валентина Корионова

Персональный помощник Алёна Зуева

ISBN 978-5-4483-2067-5

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Предисловие

На протяжении всего периода существования человека пузырчатка остается одним из самых загадочных заболеваний, к которому до сегодняшнего дня не ослабевает интерес ученых, исследователей и клиницистов всех стран мира. Известная еще со времен Гиппократа, она представляет собой уникальную модель по изучению аутоиммунных процессов, конечной целью которой является создание специфической терапии.

За последние шесть-семь десятилетий сделано немало открытий в области изучения этиологии, патогенеза и лечения аутоиммунной пузырчатки. Выявлены специфические IgG-аутоантитела к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия. Определены мишени, входящие в состав системы десмосом, – разные молекулы адгезии и гликопротеины.

Технологическая революция, совершившаяся в диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов, позволила дифференцировать аутоиммунную пузырчатку от других буллезных дерматозов.

Эпоха открытия глюкокортикостероидов в медицине позволила сохранить жизнь пациентов, страдающих таким тяжелым заболеванием, протекающим, как правило, на фоне отягощенного соматического анамнеза. Еще до середины прошлого столетия, до эры глюкокортикостероидов, заболевание, как известно, заканчивалось летальным исходом.

До сих пор системные глюкокортикостероидные гормоны остаются основными (базовыми) препаратами, купирующими активные проявления аутоиммунной пузырчатки и не имеющими абсолютных противопоказаний при их назначении. Однако, как показывает многолетний опыт, успехи, достигнутые в первоначальном подавлении аутоиммунного процесса, результатом которого является клиническая ремиссия болезни, могут быть утрачены в течение дальнейшего наблюдения и ведения пациента на амбулаторном уровне. Поэтому роль клинициста в жизни каждого пациента на любом этапе развития и течения его болезни не должна ослабевать, а лишь неуклонно приобретает функциональную значимость и виртуозность в искусстве врачевания, итогом которой является сохранение длительной клинической ремиссии болезни, активного образа жизни и социального статуса пациента. Все это достигается за счет индивидуальной, правильно подобранной минимальной поддерживающей дозы системного глюкокортикостероида. Длительность приема дозы преднизолона после каждого ее снижения индивидуальна и зависит как от общего самочувствия и образа жизни пациента, так и от сопутствующей соматической патологии и ряда факторов, способных вызвать обострение болезни.

Книга представляет собой клинический и научный труд, накопленный в течение многих десятилетий профессиональной жизни авторов, с элементами исторического ракурса и результатами ряда фундаментальных исследований в области познания сущности истинной (аутоиммунной) пузырчатки.

Представлены описания классических и редких форм аутоиммунной пузырчатки, принципы диагностического подхода и проводимых лечебных мероприятий в условиях стационара и поликлиники отечественного здравоохранения. Необходимо отметить, что на настоящем этапе развития медицины преодоление прогрессирования аутоиммунной пузырчатки и достижение длительной ее клинической ремиссии – это реальность. А включение молекулярно-биологических методов исследования в изучение патофизиологических процессов при данном буллезном дерматозе приближает нас к генетическому уровню и созданию персонализированного подхода в лечении столь угрожающего для жизни заболевания.

Авторы выражают глубокую надежду, что монография вызовет интерес и станет полезной настольной книгой для практикующего врача и исследователей, работающих в области иммунопатологии и аутоиммунных процессов.

Данное издание рукописи не претендует на исчерпывающий труд, оно лишь охватывает ту малую часть научных достижений, которая способна приоткрыть читателю «занавес» сложного механизма возникновения и течения болезни. Последовательно углубленное изучение иммунопатологического процесса аутоиммунной пузырчатки на протяжении не одного десятка лет – это яркий пример дара ученичества и преемственности многих поколений ученых и клиницистов, итогом работы которых являются расширение клинического кругозора и внедрение научных достижений в практическое здравоохранение.

Авторы выражают глубокую признательность и искреннюю благодарность всем ученым и клиницистам отечественной медицины, внесшим значительный вклад в область изучения аутоиммунной пузырчатки.

Москва, февраль 2016 г.

Наталья Викторовна Махнева

Наталья Павловна Теплюк

Людмила Вячеславовна Белецкая

Глава 1.

Краткие исторические сведения о процессах познания истинной сущности акантолитической пузырчатки

Заболевания кожи, характерным признаком которых является пузырь, известны со времен глубокой древности. «Греческий» период развития медицины, век Гиппократ, Перикла, Фидия, Сократа, Платона и Аристотеля, Геродота, Фукидида, Софокла и Аристофана, нашел свое отражение и в истории пузырчатки [Потекаев Н. С. с соавт., 2012].

Гиппократ (460—370 лет до н.э.) первым отделил медицину как от религии, так и от философии и указал для нее путь клинических наблюдений, представил довольно точное описание некоторых болезней кожи и многим дал названия, которыми мы пользуемся по настоящее время [Никольский П. В., 1928]. Он писал о поражениях кожи, устрашающих взор (*pityroï remphigoides*), и впервые применил слово пемфигус (от греческого Περμφίξ – возвышение эпидермиса, заполненное жидкостью) [Картамышев А. И., 1963]. Однако заболевание, на которое указывал Гиппократ, носило сезонный характер и не являлось истинным пемфигусом [Машкиллейсон А. Л., 1959].

Мансуров Н. П. (1863), на основании исследований Hebra F., обратил внимание на то, что Περμφίξ, а также Πομφοί и Πομφόλυγες обозначали не только возвышение «кожицы» (эпидермиса), но и пространства, заполненные воздухом. Интересно также, что другое значение этих слов – «душа» (дыхание) или «дух» [Мансуров Н. П., 1863; Шеклаков Н. Д., 1961].

Время великого переселения народов совершенно затормозило развитие науки вообще и медицины в частности, которые возрождаются у арабов (IX, X, XI и XII вв.). Арабские ученые перевели на арабский язык сочинения греческих и латинских писателей, в том числе и медицинские, и сами внесли в науку новые наблюдения [Никольский П. В., 1928]. Так, Абу-Али-Ибн-Сина (Авиценна) (1020) отмечал, что «прыщи бывают водяные, как (например) волдыри, и воздушные, как (например) пузыри» [Шеклаков Н. Д., 1961].

До XVI в. пемфигус рассматривался как необычная разновидность других дерматозов, и в европейской литературе средних веков отсутствовали указания на это заболевание [Машкиллейсон А. Л., 1959].

Первое клиническое описание пузырчатки, вероятно, принадлежит Koenig S. (1681) из Берна. Он сообщил о случае развития генерализованного пузырьного заболевания у женщины в возрасте 25 лет, длительность которого составляла восемь месяцев и которое проявлялось возникновением пузырей на неизменной коже с сопровождением токсической реакции. Однако названия этому заболеванию он не дал [Машкиллейсон А. Л., 1959; Шеклаков Н. Д., 1961].

François Boissier de la Croix de Sauvages (1760) первым включил *remphigus* в классификацию заболеваний кожи. Однако клинические признаки различных буллезных дерматозов, представленных им, не соответствовали проявлениям болезни, известной на сегодняшний день как истинная акантолитическая пузырчатка [Машкиллейсон А. Л., 1959; Шеклаков Н. Д., 1961]. И лишь в 1791 г. Wichmann I. E. представил описание пузырчатки под названием «*remphigus*» и высказал мнение, что пузырчатка всегда является хроническим заболеванием. В статье была представлена история болезни мужчины в возрасте 60 лет с поражением слизистых оболочек полости рта и кожных покровов в виде пузырьных высыпаний и эрозий. Спустя 15 месяцев от начала заболевания больной скончался [Шеклаков Н. Д., 1961].

В XVIII и XIX вв. на протяжении всего периода исследования пузырчатки предлагались различные классификации заболевания [Картамышев А. И., 1966; Шеклаков Н. Д., 1961]. Так, Willan P. (1797) выделял три формы пузырных заболеваний: *remphigus vulgaris*, *contagiosus* и *infantum*. Немного ранее Plenck I. (1783), предлагая свою классификацию дерматозов, выделял и четвертый класс под названием «пемфигинозное высыпание пузырей». Wilson E. (1808) отмечал только *remphigus acutus*, *remphigus chronicus* и *remphigus gangrenosus*. Таким образом, к началу второй половины XIX в. существовало до 97 различных форм пузырчатки, выделенных на основании клинико-морфологических признаков заболеваний, основным проявлением которых являлся пузырь [Шеклаков Н. Д., 1961].

В 1844 г. Cazenave P. описал эксфолиативную форму пузырчатки (*remphigus foliaceus*). А в 1860 г. Hebra F. выделил две формы истинной пузырчатки: *remphigus vulgaris* и *remphigus foliaceus*. Hebra F. отмечал, что течение *remphigus foliaceus* более тяжелое, сопровождается отслойкой эпидермиса дальше от первоначального очага поражения, обнажая красную, мокнущую поверхность сосочкового слоя дермы, и всегда приводящее к гибели больного. *Remphigus vulgaris*, по мнению Hebra F., может сопровождаться полной эпителизацией эрозий, возникших на месте пузырных высыпаний, и в ряде случаев заканчиваться выздоровлением [Картамышев А. И., 1963, 1966].

В 1881 г. Auspitz H. ввел понятие об акантолитических пузырях, главной причиной которых является нарушение прочности эпителия в результате воздействия внутренних или внешних факторов. В своей работе Auspitz H. обратил внимание на локализацию пузырей в мальпигиевом слое, над базальным и под роговым; отсутствие выраженной воспалительной реакции в начале заболевания; выделил заболевания, при которых образование пузырей носило только воспалительный характер [Auspitz H., 1881].

Венская школа, во главе с Hebra F. (1876) и Kaposi M. (1896), не признавала *remphigus acutus* как острую форму истинной пузырчатки. Kaposi M. также высказывал мысль о том, что все формы пузырчатки могут трансформироваться одна в другую [Картамышев А. И., 1966; Шеклаков Н. Д., 1961; Hebra F., 1876; Kaposi M., 1896]. Спустя почти два столетия это наблюдение было обосновано и подтверждено иммунологическими исследованиями.

В 1884 г. Duhring L. A. выделил из группы пузырчатки герпетиформный дерматит как самостоятельное заболевание, характеризующееся полиморфизмом сыпи. А в 1886 г. Neumann I. представил описание третьей клинической формы пузырчатки – *remphigus vegetans*.

В январе 1894 г. на V съезде русских врачей Никольским П. В.¹ было представлено первое сообщение о механически вызываемом отделении рогового слоя эпидермиса у больных листовидной пузырчаткой (рис. 1.1). Впоследствии феномен механической отслойки эпидермиса как важнейший диагностический признак пузырчатки был впервые им подробно описан в докторской диссертации (1896), а также в его отечественных статьях и за рубежом, в журнале *Bul. de la socie'te france de dermat. et de syph.* (1898).

¹ Петр Васильевич Никольский (1858—1940) родился 1 сентября 1858 г. в Усмани Тамбовской губернии в семье священника. После окончания Тамбовской духовной семинарии «по первому разряду» в 1877 г. поступил на медицинский факультет Московского университета. В следующем году он перевелся на II курс медицинского факультета Киевского университета им. Святого Владимира и окончил его со степенью «лекаря с отличием» (диплом за №770 от 9 апреля 1885 г.). После окончания ординатуры при «клиническом отделении кожных и сифилитических болезней» на базе сыпного отделения Киевского военного госпиталя по представлению проф. М. И. Струковенкова был избран факультетом в стипендиаты сроком на три года для приготовления к профессорскому званию. В 1896 г. Никольский П. В. защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы по изучению *remphigus foliaceus* Cazenavi», в которой впервые представил описание механической отслойки эпидермиса при пузырчатке [Глухенький Б. Т. с соавт., 2003; Торсуев Н. А., 1953]. В 1899 г. Никольский П. В. заведовал клиникой дерматологии Варшавского университета. В 1915 г., во время Первой мировой войны, медицинский факультет Варшавского университета был эвакуирован в г. Ростов-на-Дону, где Никольский П. В. возглавлял кафедру дерматовенерологии до 1930 г.

В 1900 г. на III конгрессе дерматологов в Париже Никольский П. В. продемонстрировал симптом механической отслойки эпидермиса и на видимо неизменной коже больных, страдающих пузырчаткой.

В своей диссертационной работе и последующих руководствах «Болезни кожи» (1923, 1927, 1930) Никольский П. В. описывал два варианта симптома, характерного для пузырчатки:

Pemphigus foliaceus Cazenavi (описан Казенавом в 1844 г.) характеризуется мало напряженными пузырями с вяло морщинистой покрывкой, слоистыми пузырями и корками, подобными слоеному тесту или облаткам, отсутствием совершенной регенерации эпидермиса на пораженных местах и особенно, по моим наблюдениям, ослаблением связи между слоями эпидермиса (между роговым и зернистым слоем) на всей поверхности кожи, даже в промежутках между пузырями и ссадинами, на участках по виду совершенно здоровых. Это последнее свойство кожи обнаруживается двумя способами: 1) при потягивании за разорванную покрывку пузыря можно удалять роговой покров на далекое пространство, даже на коже по виду совершенно здоровой; 2) при трении здоровой по виду кожи роговой слой легко сходит, обнажая едва влажную поверхность подлежащего (зернистого) слоя. Благодаря тому же свойству, при *pemphigus foliaceus* получают ссадины не только на местах разорвавшихся пузырей, как это бывает при *pemphigus vulgaris* и *pemphigus vegetans*, но и на таких местах, где никогда не было пузырей, так как достаточно небольшого трения (при движении в постели, при ходьбе, при чесании), чтобы получить большую отслойку рогового покрова. Поэтому при описываемой форме обнажения кожи достигают особенно больших размеров. Ослабление связи между роговым и зернистым слоями нередко удается определить уже в начальном периоде болезни, когда высыпание пузырьков еще самое ничтожное и ограниченное. Поэтому естественно допустить, что именно это свойство кожи является главным изменением, на фоне которого развертывается вся пестрая картина болезни. Описанные формы, по заявлению некоторых авторов, могут переходить одна в другую. Так, *pemphigus vulgaris* и *pemphigus vegetans* могут перейти в *pemphigus foliaceus*.

Последнее явление в последующем нашло иммунопатологическое научное объяснение [Махнева Н. В., Белецкая Л. В., 2012].

Никольский П. В. не только представил описание «механического» симптома при *pemphigus foliaceus*, но и обосновал этот симптом: «*pemphigus* вообще имеет своим начальным изменением ослабление связи между пластами эпидермиса, то на ограниченных участках, на которых и образуются пузыри, то, при высшей степени ослабления, по всей поверхности кожи, причем, кроме пузырей и происходящих из них ссадин, образуются ссадины и на участках по виду здоровых, но где роговой пласт уже слабо связан с подлежащею тканью». Ученый считал, что в основе симптома лежит *keratolysis universalis*.

Не менее важной заслугой Никольского П. В., ставшего одним из основоположников психодерматологии в области изучения пузырчатки, является выявление провоцирующих факторов пузырчатки. В своем исследовании он проследил связь между психическим состоянием больного и течением пузырчатки: «...не всегда бывает малозаметное начало болезни. Иногда, наоборот, оно бывает бурным, что случается, если началу болезни предшествуют какие-либо сильные влияния психические (аффекты) или физические (простуда)».

В 1926 г. Senear F.E. и Usher B. описали синдром, при котором сочетались симптомы красной волчанки и пузырчатки. Новая клиническая форма была названа эритематозной или себорейной пузырчаткой (синдром Сенира – Ашера).

В 1932 г. Павлов С. Т. продемонстрировал, что «явления акантолиза обнаруживаются и на участках совершенно здоровой кожи, что и обуславливает образование на них симптома Никольского» (рис. 1.2) [Павлов С. Т., 1945].

В 1933 г. в немецком журнале «Archiv f. Dermatologie u. Syphilis» Павлов С. Т. опубликовал статью «К вопросу о сущности феномена Никольского при листовидной пузырчатке» («To Essence of Nikolsky's Phenomenon in Pemphigus Foliaceus») (рис. 1.3). В своей работе Павлов С. Т. впервые описал патогистологическую основу симптома Никольского, представил описание своеобразно измененных клеток шиповатого слоя, получивших в дальнейшем наименование акантолитических. Рассуждения автора о «так называемых акантолитических пузырях», о сущности акантолиза современны и представляют большой интерес. Павлов С. Т. также отметил, что «на основании данных других исследователей и собственных отдельных наблюдений мы можем отметить, что феномен Никольского иногда наблюдается и при других заболеваниях..., в то время как при листовидной пузырчатке эти наблюдения являются правилом».

Методика обнаружения этих клеток, названных акантолитическими клетками, была разработана Tzanck A. и Aron-Brunetiere R. в 1947 г. Акантолитические клетки, которые по имени автора иногда стали называть клетками Тцанка, предлагалось получать с поверхности эрозий с помощью соскоба скальпелем (рис. 1.4).

Отечественные ученые Краскина Н. А. и Строд А. К. (1955) впервые применили более удобное и менее травматичное взятие материала для цитологического исследования с помощью мазков-отпечатков со дна пузырей и эрозий предметным стеклом. Впервые взятие мазков-отпечатков предметным стеклом использовали в 1942 г. отечественные ученые Покровская М. П., Макаров М. С. при цитологическом исследовании раневой поверхности. Шеклаков Н. Д. (1958) впервые применил стерильный ластик для взятия материала со дна эрозий при пузырчатке.

Шеклаков Н. Д. (1960) выделил три фазы в клиническом течении пузырчатки и в зависимости от фазы ее клинического течения предложил цитологическую диагностику заболевания [Машкиллейсон Л. Н., 1964; Памяти Шеклакова, 1990]. Согласно исследованиям Шеклакова Н. Д. в начальной фазе, предшествующей рецидиву после ремиссии, при цитологическом исследовании преобладают неизмененные эпителиальные клетки, но обнаруживаются и клетки с крупными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы (так называемые переходные формы). У большинства больных также обнаруживаются одиночные акантолитические клетки или их небольшие скопления. В фазе рецидива появляются сплошные «пласты», состоящие из акантолитических клеток; наблюдаются гигантские акантолитические клетки, «чудовищные» и многоядерные. В период преимущественной эпителизации количество акантолитических клеток уменьшается, отсутствуют «чудовищные» и многоядерные клетки, появляются переходные формы и клетки нормального эпителия.

На V Всесоюзном съезде дерматовенерологов (1959) Павлов С. Т. и Самцов В. И. представили глубокий анализ клинических форм пузырчатки: «не подлежит сомнению, что центральным звеном всей группы буллезных дерматозов являются те заболевания, которые издавна, исторически, принято называть пузырчаткой в трех ее разновидностях: вульгарной, вегетирующей и листовидной. Общность этих трех форм, вследствие перехода одной в другую, одинаковой морфологической основы и ряда других признаков..., ни у кого не вызывает сомнений». Авторами были обоснованы общие признаки различных клинических форм пузырчатки: «общими данными, характеризующими все три формы пузырчатки, являются: 1) Мономорфность буллезного поражения кожи с последующим развитием лишь эволюционного

полиморфизма. 2) Интраэпителиальное расположение полости пузырей, образующихся вследствие явлений акантолиза. Последний устанавливается путем гистологического исследования биопсированных свежих пузырей или путем цитодиагностики по Тцанку... 3) Третьей особенностью, присущей всем трем формам пузырчатки, является исключительно плохой прогноз...»

При детальном анализе различных форм пузырчатки Павлов С. Т. и Самцов В. И. отметили, что при вульгарной пузырчатке симптом Никольского «выявляется... обычно не в начальном периоде, а лишь в периоде полного развития заболевания», а при синдроме Сенира – Ашера – «непостоянно и своеобразно». В своем труде ученые подтвердили обнаружение акантолиза на участках видимо здоровой кожи при *pemphigus foliaceus*, который обуславливает симптом Никольского; сопоставили гистологические и цитологические исследования. Авторами было высказано и обосновано предположение, что синдром Сенира – Ашера (себорейная, или эритематозная, пузырчатка) является «своеобразной abortивной формой листовидной пузырчатки». В настоящее время это предположение подтверждено исследованиями на уровне десмоглеинов и себорейная, или эритематозная, пузырчатка рассматривается как малая форма листовидной [Amagai M. et al., 1999, 2000; Amagai M., 2002; Challacombe S. J. et al., 2001; Jamora M. J. et al., 2003] (рис. 1.5).

На V Всесоюзном съезде дерматовенерологов было высказано предположение о роли вирусов в возникновении пузырчатки [Акопян А. Т., 1961; Щербаков И. М., 1961]. Однако до сегодняшнего дня это предположение не получило четкого обоснования.

Asbo-Hansen G. (1960) представил описание симптома при пузырчатке, суть которого заключается в увеличении площади пузыря при надавливании на его невоскрывшуюся покрывку. Симптом не является патогномичным для истинной пузырчатки и вызывается как при внутриэпидермальном расположении пузырей, так и при субэпидермальной их локализации. Ученый наблюдал его при пузырчатке, буллезном пемфигоиде Левера, лекарственной буллезной экзантеме и эмболической гангрене.

В стадии обострения пузырчатки крупные пузыри под тяжестью экссудата могут принимать грушевидную форму, «симптом груши», который описал Шеклаков Н. Д. в 1961 г. [Торсуев Н. А. с соавт., 1979] (рис. 1.6).

Очевидно, что клинические, цитологические и гистологические изменения не всегда позволяют выставить окончательный диагноз при пузырчатке. В связи с этим актуальным при постановке диагноза пузырчатки является метод флюоресцирующих антител. Метод флюоресцирующих антител, предложенный в 1950 г. Coons A. и Kaplan M., нашел широкое применение в науке и практике [Coons A., Kaplan M., 1950; Weller T. H., Coons A. H., 1954]. В дерматологии основные исследования проводились при эритематозе, склеродермии, пузырчатке, буллезном пемфигоиде [Бутов Ю. С. с соавт., 1974; Ребрик М. С. с соавт., 1973; Серов В. В. с соавт., 1972; Трофимова Л. Я., Киселева М. Л., 1973; Шапошников О. К. с соавт., 1972; Ablin R. J., 1969; Ablin R. J., Beutner E. H., 1969; Ablin R. J. et al., 1969; Beutner E. H., 1968; Cormane R. H., 1964].

При пузырчатке непрямым методом иммунофлюоресценции Beutner E. H. и Jordon R. E. (1964) в сыворотке больных вульгарной пузырчаткой обнаружили антитела, направленные к антигенным компонентам межклеточной склеивающей субстанции шиповатого слоя. Это наблюдение позволило предположить аутоиммунный механизм развития пузырчатки, определить диагностическую и прогностическую ценность этого метода. Дальнейшие научные исследования подтвердили это предположение [Beutner E. H. et al., 1965; Beutner E. H., 1968; Chorzelski T. P. et al., 1966]. Среди первых отечественных исследователей, применивших в работе методы иммунофлюоресценции, были Романенко Г. Ф., Белецкая Л. В. и Ежов Н. Я. (1973—1977). Ими представлена не только оценка и безусловная диагностическая ценность прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции, но и место, которое занимают эти методы в дифференциальной диагностике аутоиммунной пузырчатки с другими буллезными дерматозами. В работах Белецкой Л. В. и Гнездицкой Э. В. (1974) продемонстрирована высо-

кая тканевая специфичность циркулирующих аутоантител к антигенам межклеточной склеивающей субстанции не только многослойного плоского эпителия, но и эпителия телец Гассала тимуса человека и животных. В настоящее время диагностическая и прогностическая ценность методов (прямой и непрямой) иммунофлюоресценции не подвергается сомнению [Махнева Н. В., Белецкая Л. В., 2010; Фицпатрик Т. с соавт., 1999].

На следующий год после публикации Beutner E. H. и Jordon R. E. в 1965 г. Witebsky E. разработал признаки аутоиммунных заболеваний: 1. Обнаружение в сыворотке циркулирующих антител или фиксированных в тканях антител; 2. Наличие специфического антигена, к которому направлены эти антитела; 3. Получение антител к этому антигену в эксперименте; 4. Обнаружение патологических изменений соответствующей ткани активно сенсибилизированного животного, сходных или идентичных изменениям при заболевании человека.

Таким образом, аутоиммунный механизм развития пузырчатки был определен окончательно и начался новый, «иммунологический» этап в исследовании патогенеза пузырчатки.

Согласно современным исследованиям уровень акантолиза при различных формах истинной (аутоиммунной) пузырчатки объясняется расположением десмоглеинов 1 и 3 в эпидермисе кожи и эпителии слизистой оболочки полости рта [Amagai M. et al., 1999; Challacombe S. J. et al., 2001; Jamora M. J. et al., 2003; Maruani A. et al., 2008].

Amagai M. (2002) предложил десмоглеин-компенсаторную теорию образования пузырей при пузырчатке, объясняющую клинические особенности различных форм заболевания с учетом расположения десмоглеинов 1 и 3 в эпидермисе кожи и эпителии слизистой оболочки полости рта (см. рис. 1.5).

Lanza A. и соавт. (2007) показали, что сывороточные антитела к десмоглеину 1 препятствуют образованию новых десмосом, а не напрямую нарушают десмоглеин 1 содержащие связи, когда стабильные контакты уже сформированы.

В конце 90-х гг. прошлого столетия активно началось исследование генетической предрасположенности к истинной (аутоиммунной) пузырчатке, так как было отмечено повышение частоты заболеваемости у жителей Средиземноморья, преимущественно у евреев ашкенази [Mutasim D. F. et al., 2005]. В настоящее время вопрос о связи истинной пузырчатки с определенными антигенами гистосовместимости не подвергается сомнению. Однако исследования, проведенные в разных странах, демонстрируют различные результаты [Bordel-Gómez M. T. et al., 2006; Lombardi M. L. et al., 1999; Miyagawa S. et al., 2002]. Классификация пузырчатки и описание новых ее клинических форм продолжается на протяжении всей истории развития болезни.

Предположение связи синдрома Сенира – Ашера со злокачественными опухолями высказывал еще Tzanck A. в 1947 г. при описании методики цитологического исследования. Однако клинически обосновали его предположение Н. С. Потекаев и соавт. (1964) в статье «Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы», и не только в отношении синдрома Сенира – Ашера, но и других форм пузырчатки. Anhalt G. J. и соавт. (1990) на основании клинко-патоморфологических и гистохимических исследований выделили паранеопластическую пузырчатку как особую форму пузырчатки.

В 1975 г. Jablonska S. и соавт. представили описание герпетиформной пузырчатки. В 80—90-е гг. прошлого столетия в группу аутоиммунной пузырчатки были включены IgA-зависимая пузырчатка и нейтрофильный IgA-зависимый дерматоз [Robinson N. D. et al., 1999]. Лекарственно-индуцированная пузырчатка была выделена в самостоятельную группу, так как было установлено, что провоцирующими факторами данной формы пузырчатки могут являться D-пеницилламин, а также каптоприл, фуросемид, фенацетин, пенициллин, тиопронин и препараты сульфонового ряда, например дапсон [Махнева Н. В. с соавт., 2004; Maruani A. et al., 2008].

До середины XX в. все случаи истинной пузырчатки заканчивались летальным исходом. Так, Брауде Р. С. и Лейбман В. И. (1953) на основании изучения материала больницы им. Т. В. Короленко за 20 лет пришли к выводу, что больные пузырчаткой погибали в сроки от 1,5 месяцев до 2 лет. Новая эра в лечении пузырчатки началась 9.05.1950, когда Newman В. А. и Feldman F. сделали сообщение на заседании Лос-Анджелесского дерматологического общества об успешном лечении больного вегетирующей пузырчаткой кортизоном. В июне того же года Thorn G. W. и соавт. использовали в терапии больного вульгарной пузырчаткой адренкортикотропный гормон (кортикотропин) и кортизон. В отечественной литературе первые сообщения об успешном применении адренкортикотропного гормона и кортизона принадлежали Гринчару Ф. Н. и Егоровой Л. Е. (1955); Колоколовой Н. Н. и Шараповой Г. Я. (1955). Однако широкого распространения лечение больных адренкортикотропным гормоном не получило. В 1950—60-х гг. появилось немало сообщений о высокой терапевтической активности преднизолона и преднизона по сравнению с кортизоном и адренкортикотропным гормоном [Demartini F. et al., 1955; Miller J. L., 1956; Philipp A., 1956; Rein C. R., Bodian E. L., 1956; Robinson H. M., 1955]. Первыми в отечественной медицине успешные результаты лечения истинной пузырчатки преднизолоном опубликовали Пер М. И. и Машкиллейсон А. Л. (1958) (рис. 1.7). Однако вопросы о максимальной терапевтической дозе преднизолона, снижении средних и малых доз до поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидов остаются до сих пор дискуссионными.

Итак, на протяжении всего периода существования человека пузырчатка остается одним из загадочных заболеваний, к которому до сегодняшнего дня не ослабевает интерес ученых, исследователей и клиницистов всех стран мира.

Иллюстративный материал

Рисунок 1.1. Никольский П. В. (1858—1940), заведующий кафедрой дерматовенерологии медицинского факультета университета в г. Ростов-на-Дону, д. м. н., профессор.

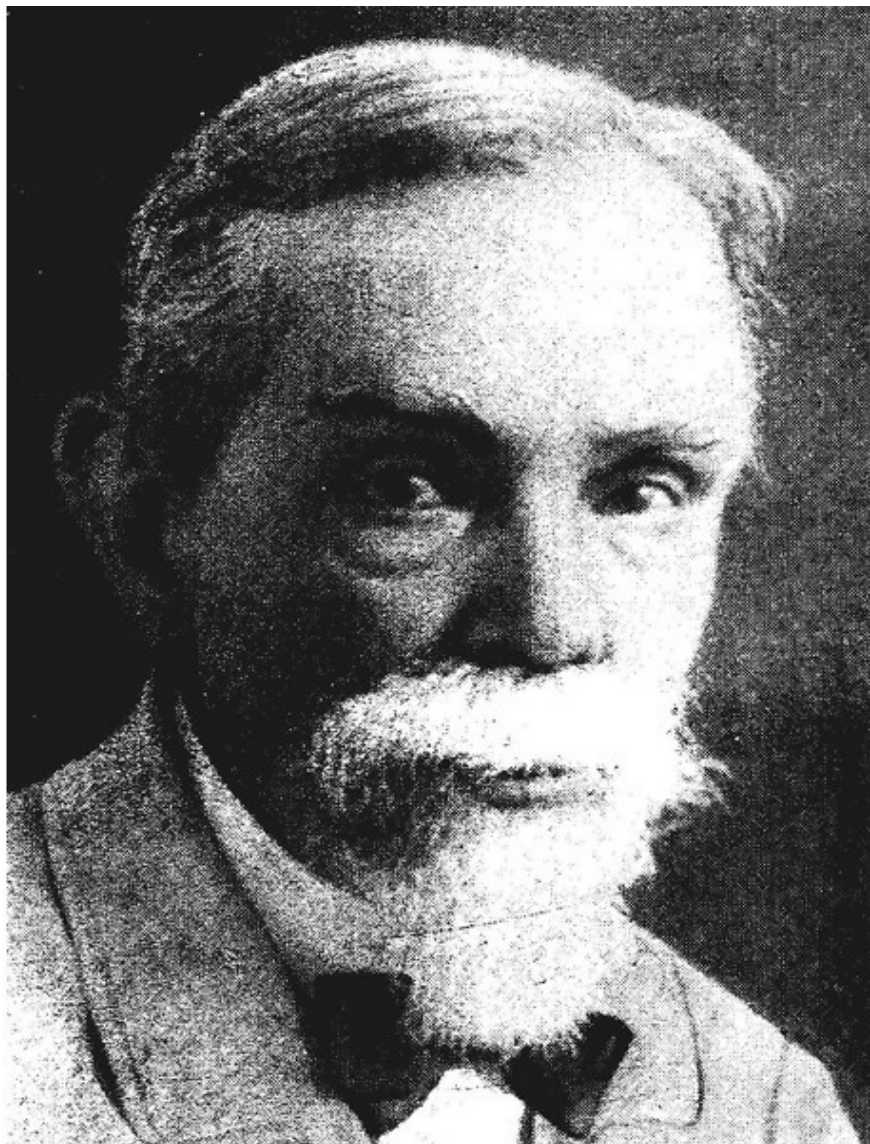


Рисунок 1.1

Рисунок 1.2. Павлов С. Т. (1897—1971), начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии (1940—1968), член-корреспондент АМН СССР (1950), генерал-майор медицинской службы, д. м. н., профессор.



Рисунок 1.2

Рисунок 1.3. Статья Павлова С. Т. в журнале «Archiv f. Dermatologie u. Syphilis»: первая страница статьи (*a*) и рисунок, объясняющий явление акантолиза (*b*).

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten an der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad [Direktor: Prof. Dr. M. G. Mgebrow].)

Zur Frage des Wesens des Nikolskyphänomens bei Pemphigus foliaceus.

Von

S. T. Pawlow.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Dezember 1932.)

Im Jahre 1896 hat *Nikolsky* in seiner der Erforschung des Pemphigus foliaceus gewidmeten Dissertation zuerst die Symptomatologie dieser Erkrankung durch die Beschreibung eines neuen Symptoms ergänzt, das sich darin äußert, daß bei an Pemphigus foliaceus Leidenden, an gesunden, niemals krank gewesenen Hautabschnitten eine Abnahme der Festigkeit der oberflächlichen Epithelschichten (der Hornschicht) beobachtet wird, die sich leicht bei schwacher mechanischer Einwirkung (Reiben mit dem Finger) entfernen läßt. Diese Erscheinung bezeichnete er als Keratolysis universalis. Das von allen Dermatologen anerkannte und weiterhin bestätigte Symptom wird zur Zeit im Schrifttum unter dem Namen Nikolskyphänomen beschrieben. Strittig ist nur die Frage, ob dieses Symptom ausschließlich bei Pemphigus foliaceus vorkommt oder auch bei anderen Erkrankungen beobachtet wird, d. h. ob es eine strenge Spezifität hat. Ohne in der vorliegenden Mitteilung eingehend diese Frage zu besprechen, die an sich von recht großem Interesse ist, können wir nur darauf hinweisen, daß nach den Angaben anderer sowie auf Grund unserer eigenen Beobachtungen das Nikolskyphänomen auch bei anderen Erkrankungen (Dermatitis herpetiformis *Duhring*, Pemphigus vulgaris, Epidermolysis) vorkommt, was aber doch nur sehr selten der Fall ist, während es beim Pemphigus foliaceus in der Regel zur Beobachtung kommt.

Was das Wesen des Symptoms von *Nikolsky* anbelangt, so ist diese Frage trotz der seit seiner Veröffentlichung verflossenen 36 Jahre bis zur Gegenwart noch nicht geklärt. *Nikolsky* selbst spricht, indem er das Symptom beschreibt, die Annahme aus, daß die Keratolysis eine Folge trophischer, im Epithel ablaufender Störungen sei, die unter dem Einflusse jener Veränderungen im Nervensystem, welche bei der Autopsie

Рисунок 1.3, а

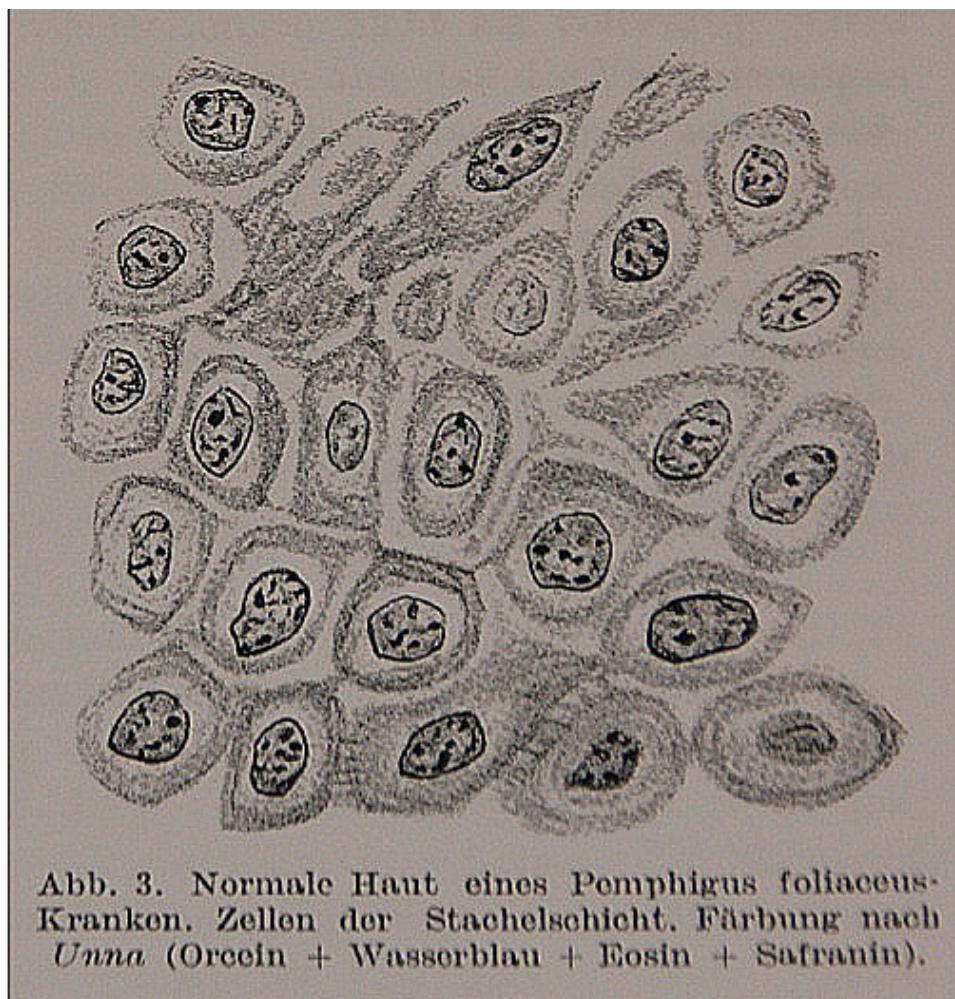


Рисунок 1.3, b

Рисунок 1.4. Рисунок Tzanck А. Схематическое изображение уровней образования пузырей при пузырчатке и герпетиформном дерматите Дюринга.

Par contre, la structure même de la bulle est profondément différente dans les deux cas (fig. 16).

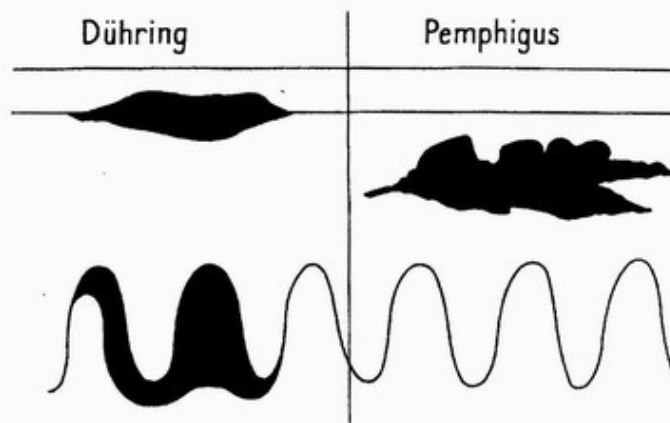


Fig. 16. — Schéma de la disposition des lésions dans la maladie de Dühring et dans le pemphigus.

Рисунок 1.4

Рисунок 1.5. Рисунок Amagai M. (2002), объясняющий десмоглеин-компенсаторную теорию образования пузырей при пузырчатке.

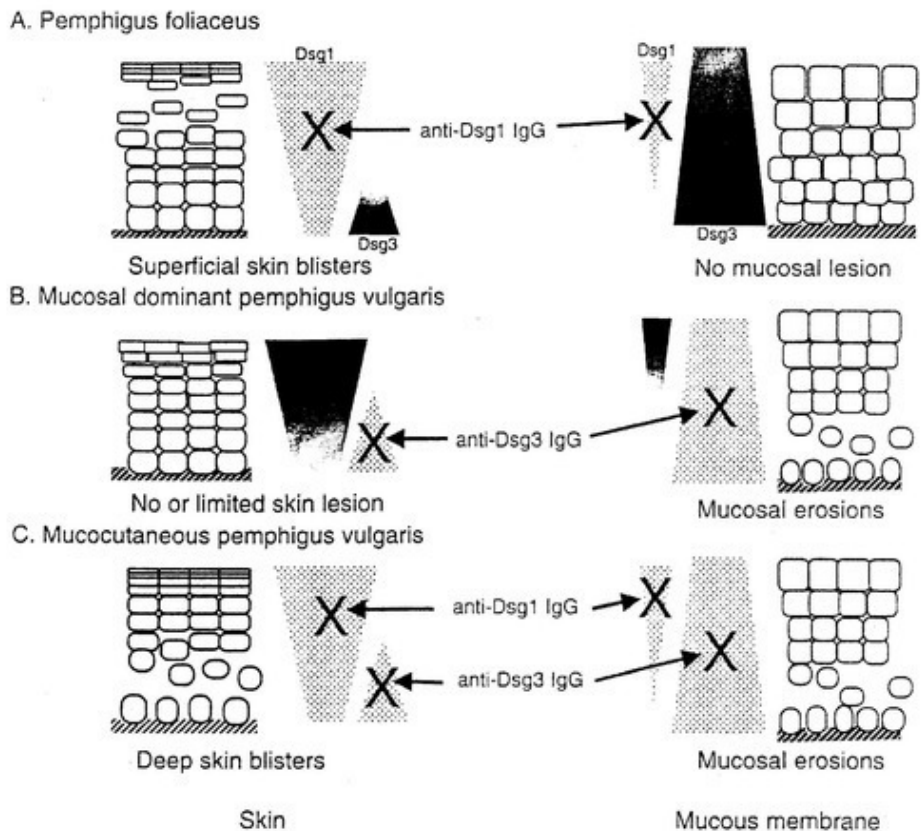


Рисунок 1.5

Рисунок 1.6. Шеклаков Н. Д. (1918—1990), заведующий отделом микологии Центрального кожно-венерологического института, д. м. н., профессор.



Рисунок 1.6

Рисунок 1.7. Машкиллейсон А. Л. (1928—1997), заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского медицинского стоматологического института, член-корреспондент Российской академии естественных наук, д. м. н., профессор.

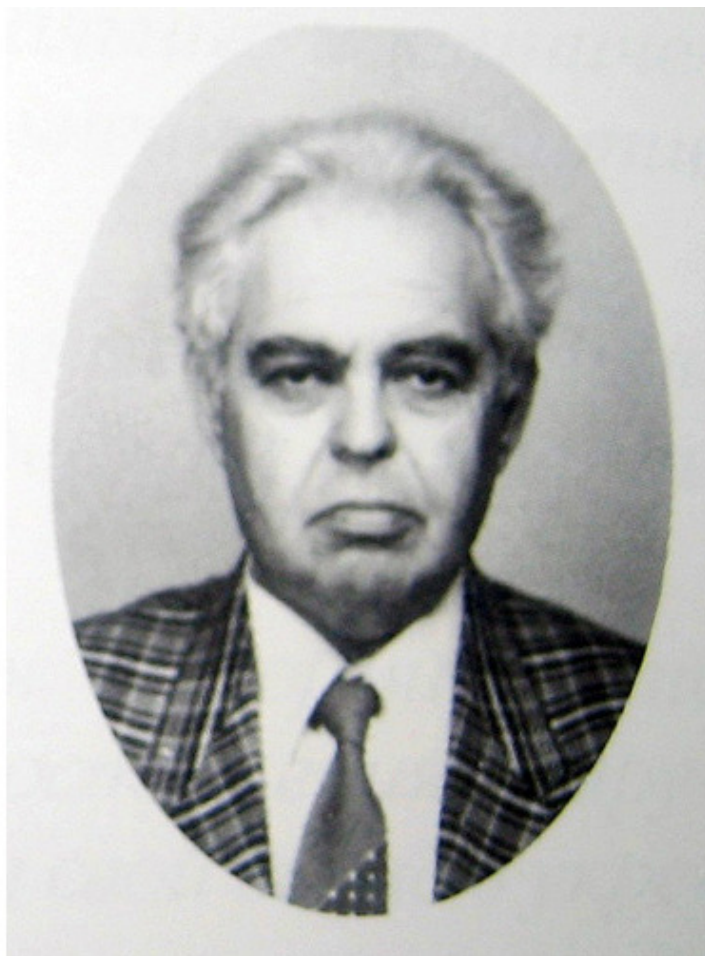


Рисунок 1.7

Библиография

- Акопян А. Т. Материалы по изучению этиологии пузырчатки // Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. – Л.: Медгиз, 1961. – С. 111—114.
- Белецкая Л. В., Гнездицкая Э. В. Реакция сывороток больных вульгарной пузырчаткой с антигенами склеивающей субстанции эпителия телец Гассалья тимуса человека и животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1974. – №6. – С. 87—90.
- Брауде Р. С., Лейбман В. И. Материалы к изучению пузырчатки // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – М., 1953. – С. 91—96.
- Бутов Ю. С., Скрипкин Ю. К., Кошевенко Ю. Н., Стефани Д. В. Материалы по изучению сывороточных и тканевых иммуноглобулинов при некоторых дерматозах // Вестник дерматологии и венерологии. – 1974. – №10. – С. 8—15.
- Глухенький Б. Т., Грандо С. А., Коляденко В. Г., Степаненко В. И., Глухенькая А. Б. История и клиническое значение симптома Никольского в диагностике пузырных дерматозов // Украин. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2003. – №4. – С. 6—12.
- Гринчар Ф. Н., Егорова Л. Е. Пемфигус полости рта, леченный кортизоном // Вестник дерматологии и венерологии. – 1955. – №2. – С. 42—44.
- Ежов Н. Я. Клинические и иммуноморфологические исследования больных пузырчаткой в процессе лечения кортикостероидными гормонами и метотрексатом: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 1974.
- Картамышев А. И. Пузырчатые дерматозы. – М., 1963. – С. 3—39.
- Картамышев А. И. Пузырчатые дерматозы. – М., 1966. – С. 3—80.
- Колоколова Н. Н., Шарапова Г. Я. Лечение больных пузырчаткой кортизоном и адренокортикотропным гормоном // Вестник дерматологии и венерологии. – 1955. – №2. – С. 44—48.
- Краскина Н. А., Строд А. К. Диагностическое значение цитологической картины в очагах поражения при пузырчатке // Вестник дерматологии и венерологии. – 1955. – №5. – С. 10—14.
- Мансуров Н. П. Накожные болезни. – М., 1863. – 961 с.
- Махнева Н. В., Молочков В. А., Белецкая Л. В. Медикаментозная пузырчатка // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №3. – С. 14—18.
- Махнева Н. В., Белецкая Л. В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов: пособие для врачей. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 44 с.
- Махнева Н. В., Белецкая Л. В. Иммунопатологические аспекты аутоиммунных буллезных дерматозов. – Palmarium Academic Publishing, 2012. – 416 с.
- Машкиллейсон А. Л. К истории и номенклатуре пемфигуса // Сборник научных работ по лепрологии и дерматологии. – Ростов н/Д., 1959. – №12. – С. 133—137.
- Никольский П. В. Случай pemphigus foliaceus Cazenavi // Труды V съезда русских врачей в память Н. И. Пирогова. – СПб., 1894. – Т. II. – С. 217.
- Никольский П. В. Болезни кожи: руководство для врачей и студентов. – М.: Госиздат, 1928. – С. 154—166.
- Павлов С. Т. К вопросу о начальных изменениях кожи при пузырчатке // Научные работы ленинградских дерматовенерологов за годы отечественной войны. – Л., 1945. – Т. 4. – С. 61—64.
- Павлов С. Т., Самцов В. И. Классификация и дифференциальный диагноз буллезных поражений кожи // Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. – Л.: Медгиз, 1961. – С. 103—110.
- Павлов С. Т. К вопросу о сущности феномена Никольского при листовидной пузырчатке / пер. с нем. А. Н. Львова // Клиническая дерматология и венерология. – 2003. – №2. – С. 78—82.

Памяти проф. Н. Д. Шеклакова. Некролог // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – №11. – С. 80.

Пер М. И., Машкиллейсон А. Л. Лечение больных пузырчаткой кортизоном и другими кортикальными стероидами // Советская медицина. – 1958. – №8. – С. 102—108.

Покровская М. П., Макаров М. С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. – М.: Наркомздрав СССР «Медгиз», 1942.

Потекаев Н. С., Кечкер В. И., Николаева Л. П. Злокачественные новообразования и буллезные дерматозы // Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. Труды 1 ММИ. – М., 1964. – Т. 31. – С. 227—232.

Потекаев Н. С., Махнева Н. В., Теплюк Н. П. К истории истинной акантолитической пузырчатки // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – №5. – С. 98—105.

Ребрик М. С., Пашков Б. М., Белецкая Л. В. Иммунофлюоресцентные исследования при доброкачественной неакантолитической пузырчатке слизистой оболочки полости рта // Вестник дерматологии и венерологии. – 1973. – №7. – С. 26—30.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.