

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Ключевые позиции	7
Общие представления о нозологии	9
Определение	9
Коды по МКБ-10	9
Классификации.	10
Классификация буллезных поражений только слизистой оболочки рта	10
Классификация аутоиммунной пузырчатки по патогистологическим признакам (акантолиз, внутриэпидермальные пузыри)	10
Типы вегетирующей пузырчатки	11
Формы красного плоского лишая	11
Нозологический профиль и факторы риска	12
Этиология.	12
Pemphigus vulgaris.	12
Pemphigoid bullosa.	12
Красный плоский лишай.	12
Эпидемиология.	13
Pemphigus vulgaris.	13
Pemphigoid bullosa.	14
Красный плоский лишай.	14
Факторы риска	15
Pemphigus vulgaris.	15
Pemphigoid bullosa.	16
Красный плоский лишай.	16
Патогенез, патоморфогенез	17
Pemphigus vulgaris	17
Pemphigoid bullosa	19
Красный плоский лишай	20

Протоколы и методы лечения по условиям оказания медицинской помощи	22
Сочетанное поражение кожи и слизистой оболочки рта при буллезных заболеваниях.	22
Pemphigus vulgaris.	22
Pemphigoid bullosa.	22
Красный плоский лишай.	24
Клиническая характеристика.	24
Клиническая характеристика pemphigus vulgaris слизистой оболочки рта	24
Клиническая характеристика pemphigoid bullosa слизистой оболочки рта	30
Клиническая характеристика буллезной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.	34
Дифференциальная диагностика буллезных заболеваний слизистой оболочки рта	39
Диагностика буллезных заболеваний слизистой оболочки рта	50
Микробиологические методы исследования.	53
Роль цитокинов в развитии буллезных поражений слизистой оболочки рта	58
Морфологическая характеристика pemphigus vulgaris слизистой оболочки рта	65
Морфологическая характеристика красного плоского лишая слизистой оболочки рта	70
Морфологическая характеристика pemphigoid bullosa слизистой оболочки рта	76
Лечение пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта.	81
Справочник лекарственных средств	99
Pemphigus vulgaris	99
Глюкокортикостероиды.	99
Цитостатики	100
Иммунодепрессанты	100
Биологические препараты.	100

Pemphigoid bullosa	100
Красный плоский лишай	101
Глюкокортикостероиды	101
Тетрациклин + делагил	101
Топические стероиды	101
Иное лечение	102
Иммунотерапия	102
Местная терапия	102
Фотодинамическая терапия	103
Доказательная информация (Кокрейновские обзоры, «золотые стандарты», рандомизированные клинические исследования и др.)	104
Приложения, ссылки	104
Литература	104

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

ЭТИОЛОГИЯ

Pemphigus vulgaris

Этиология ***pemphigus vulgaris*** многообразна. К возможным пусковым механизмам развития *pemphigus vulgaris* принадлежат перенесенная вирусная инфекция, наличие патогенной бактериальной микрофлоры, которые приводят к формированию аутоиммунного комплекса, который, фиксируясь на поверхности эпителия, в итоге приводит к его повреждению.

Pemphigoid bullosa

Pemphigoid bullosa также относится к буллезным поражениям СОР. *Pemphigoid bullosa* относят к факультативным паранеопластическим дерматозам. В настоящее время существует факт о возможной генетической предрасположенности к возникновению *pemphigoid bullosa*. Однако при проведении HLA-типирования не было найдено статистически достоверного увеличения количества HLA-антигенов.

Красный плоский лишай

В настоящее время **КПЛ** принято рассматривать как мультифакторное заболевание. В современной литературе обсужда-

ются различные теории развития КПЛ — вирусная, нейрогенная, интоксикационная, иммуноаллергическая, наследственная и аутоиммунная [171, 235, 261, 266]. Клинически выделяют несколько форм КПЛ СОР, самой тяжелой из которых является буллезная форма.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Pemphigus vulgaris

Истинная пузырчатка (*pemphigus vulgaris*) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся появлением внутри-эпителиальных пузырей на видимо неизменной слизистой оболочке. Частота ее встречаемости среди дерматологических заболеваний, по данным разных авторов, колеблется от 0,7 до 1% случаев, а среди всех клинических форм аутоиммунной пузырчатки — 75%. Средний возраст больных данной формой пузырчатки составляет 45,3 года, соотношение женщин и мужчин — 2,4:1.

Заболеваемость *pemphigus vulgaris* у жителей Москвы в среднем составила 3,7 случая на 100 тыс. населения, в дальнейшем (с 1916 г.) начинается постепенный рост числа выявленных случаев больных с пузырными заболеваниями только в полости рта. На сегодняшний день (2020 г.) число распространенных случаев составило от 44 до 50 на 100 тыс. человек только в Москве; в связи с этим представляется важным изучение данной патологии среди заболеваний слизистой оболочки рта.

Доля *pemphigus vulgaris* среди дерматологических заболеваний в разных странах варьирует. В Финляндии она составляет 0,08 случая, во Франции — 0,17, в Болгарии — 0,47, в Греции — 0,93. В Израиле заболеваемость достигает 1,62 случая, что выше, чем в Европе, в Иране — 1 случай, в том числе в Тегеране — 1,6 случая; в Таиланде заболеваемость составляет 0,9. *Pemphigus vulgaris* чаще встречается в возрасте 50 лет; в возрасте 30–45 лет она протекает наиболее агрессивно и отличается тяжелым течением, зачастую — с угрозой для жизни больного. В последние годы участились случаи «омоложения»

pemphigus vulgaris, в основном — среди женщин. Кроме того, в ряде случаев заболевание протекает по паранеопластическому типу. Смертность от него колеблется от 4,8 до 54 случаев.

Pemphigoid bullosa

В мировой литературе термин «буллезный пемфигоид» (*pemphigoid bullosa*) был предложен в 1953 г. W. Lever для обозначения неакантолитического пузырного поражения кожи и слизистых оболочек. Это заболевание также описано под названиями «пемфигоид» (A. Rook, E. Waddington, 1953), «доброкачественный буллезный пемфигоид» (W. Lever, 1951), «парапемфигус» (I. Prakken, M. Woerdman, 1955), «старческая пузырчатка», «собственно неакантолитическая пузырчатка» (Рук, 1950) и др. Речь идет об одном и том же дерматозе, характерным признаком которого является буллезное поражение кожи и слизистых оболочек с локализацией пузырей в суббазальной зоне этих тканей. Следует отметить, что заболевание может наблюдаться и в детском возрасте (ювенильный пемфигоид). У взрослого населения *pemphigoid bullosa* может встречаться как в 40, так и в 80 лет. Смертность составляет 24%, что меньше, чем смертность от *pemphigus vulgaris* (54%).

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай (*ruber lichen planus*) СОР и кожи является одним из наиболее часто встречающихся хронических воспалительно-деструктивных заболеваний, характеризующихся упорным течением, наличием тяжело протекающих клинических форм и возможностью опухолевой трансформации. Это связано с тем, что в настоящее время не существует эффективного способа терапии КПЛ СОР, приводящего к полному излечению.

Ежегодно при диспансеризации выявляется около 1% больных КПЛ СОР. В общей структуре дерматологических заболеваний КПЛ составляет до 1,5%, а в структуре заболеваний СОР — 25%. По наблюдению большинства авторов, поражение СОР чаще встречается у женщин (67%) в любом возрасте и у мужчин

(33%). Чаще возраст пациентов в среднем варьирует от 35 до 75 лет, но в последнее время отмечается «омоложение» лиц, страдающих данным заболеванием. Возможно, это объясняется существенными изменениями реактивности организма, нарушением экологии, контактом со многими профессиональными и бытовыми раздражителями, а также высокой частотой психоэмоциональных перенапряжений.

КПЛ СОР встречается во всех странах и разных климатогеографических зонах. По данным литературы, распространенность КПЛ среди других дерматозов за последние 10 лет увеличилась приблизительно в 2 раза. В странах Центральной Европы КПЛ СОР встречается у 0,8–2,0% населения. Наиболее тяжелой с клинической точки зрения является буллезная форма КПЛ, которая характеризуется образованием пузырей на фоне выраженного папулезного рисунка, длительным и тяжелым течением; на долю этой формы КПЛ, по данным разных авторов, приходится от 23 до 46% всех форм КПЛ СОР. В связи с недостаточным применением методов диагностики, ошибками при постановке диагноза, нерациональным лечением, не учитывающим всех звеньев этиологии и патогенеза, данная форма заболевания характеризуется сложностью диагностики и иногда — озлокачествлением.



Факторы риска

Pemphigus vulgaris

К факторам, провоцирующим развитие заболевания, относят:

- инсоляцию;
- аллергологическое состояние;
- пациентов, страдающих лабильной нервной системой и склонных к различным видам неврозов;
- прием большого количества лекарственных препаратов по поводу лечения соматической патологии;
- лучевую терапию в тех случаях, когда поражение принималось за опухолевый процесс.

Pemphigoid bullosa

Важная роль при данной патологии отводится:

- эндокринным расстройствам (недостаточность надпочечников);
- нарушению водно-солевого обмена;
- вирусам.

Красный плоский лишай

К пусковым факторам развития буллезной формы КПЛ СОР относится:

- воздействие вирусных инфекционных агентов, вызывающих резкое и стойкое снижение иммунной защиты, а именно: вирус простого герпеса I-го и II-го типов, цитомегаловирус V типа, вирус герпеса VI-го типа, вирус Эпштейна–Барр IV типа, вирус опоясывающего герпеса III типа.

Все они могут иметь отношение к поражениям тканей СОР. Особое внимание исследователей привлекает вирус папилломы человека в силу его высокой контагиозности. Данный вирус можно обнаружить на коже, слизистых оболочках рта, половых органах, он передается при близком контакте с инфицированной поверхностью слизистой, при этом течение данного заболевания у таких пациентов более тяжелое, с частыми рецидивами и короткими периодами ремиссий. Вирус папилломы человека способен индуцировать неопластические процессы.

Ряд исследователей подтверждают взаимосвязь развития КПЛ (в частности, буллезной формы) с вирусным гепатитом С, зарегистрированы случаи КПЛ кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-положительных пациентов.

ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ

PEMPHIGUS VULGARIS

Ведущей в патогенезе pemphigus vulgaris на сегодняшний день признана роль аутоиммунных процессов. Главный механизм формирования пузырей при акантолитической пузырчатке — акантолиз клеток шиповатого слоя эпителия, в развитии которого играют роль специфические аутоантитела, связывающие десмоглеины. В результате происходит разрушение межклеточных связей, высвобождение кератиноцитов, формирование пузырей в эпидермисе и эпителии СОР.

Исследования некоторых авторов доказывают генетические особенности иммунной системы в развитии pemphigus vulgaris. Основу патогенеза pemphigus vulgaris составляют молекулы главного комплекса гистосовместимости, которые реализуют иммунный ответ — от его начала (распознавания антигена) до конечного этапа (уничтожения объекта, несущего чужеродную информацию). Основанием для этого явился факт наличия антигена HLA — DRB1*0402 у пациентов еврейской национальности (90% случаев), и DRB1*1401/04 и DQB1*0503 у пациентов европейского и азиатского происхождения. По-видимому, наличие этих аллелей определяет присутствие в организме десмоглеин-специфичных аутореактивных CD4-клеток. У здоровых носителей данных аллелей в крови определяются только десмоглеин-специфичные CD4-клетки Th1-фенотипа, а появление клеток с фенотипом Th2, как правило, сочетается с развитием заболевания.

В литературе можно встретить данные, что истинная акантолитическая пузырчатка наблюдается только у генетически предрасположенных к этому заболеванию пациентов. Наиболее часто ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости HLA встречается при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит и т.п.

Существует теория, при которой развитие pemphigus vulgaris COP связано с разновидностью апоптоза (анойкис), вызванного нарушением клеточной адгезии. При этом основная роль принадлежит взаимодействию Fas/Fas лигандов. Если исходить из этого, можно предположить, что анойкис инициирует акантолиз. Но есть и другие данные, согласно которым кератиноциты эволюционируют акантолиз до его терминальной стадии на фоне сохранившихся межклеточных контактов. В последние годы большой интерес отводится роли клеткам Лангерганса при различных заболеваниях кожи и слизистых оболочек. В частности, повышенная активность клеток Лангерганса возникает, в том числе и при pemphigus vulgaris COP.

Во многих исследованиях показано, что у пациентов с pemphigus vulgaris в активной стадии выявляются высокие титры иммуноглобулин G (IgG)1- и IgG4-аутоантител, что позволяет рассматривать их роль в патогенезе заболевания. В других исследованиях утверждается, что гуморальный ответ в активной стадии pemphigus vulgaris обусловлен чаще субклассом IgG4, а в стадии ремиссии — IgG1.

В настоящее время аутоиммунный характер pemphigus vulgaris не вызывает сомнений, о чем свидетельствует обнаружение в сыворотке крови иммунокомпетентных клеток, характерных для аутоиммунного поражения. В частности показано, что сыворотка крови больных pemphigus vulgaris преципитирует протеин эпидермиса с молекулярной массой 210 кД, состоящий из 2 компонентов белков с молекулярной массой 130 и 85 кД, соединенных между собой дисульфидными мостиками. В иммунном комплексе pemphigus vulgaris антигенный участок представлен протеином с молекулярной массой 130 кД, названный десмоглеином-3. Данный антиген представлен только на клетках многослойного плоского эпителия и является компонентом десмосом, содержащимся преимущественно в ниж-

них слоях клеток эпидермиса; характерно, что в более поверхностных слоях клеток его количество заметно снижается.

Вследствие волнообразного течения истинной пузырчатки Н.Д. Шеклаков (1961) подразделил развитие данного заболевания на определенные фазы, которым соответствует клиническая и цитологическая картина.

- Первая фаза — начальная, или предшествующая обострению. Начальная фаза может длиться от нескольких дней до многих недель, месяцев и даже лет, пока не происходит распространение болезненного процесса.
- Вторая фаза — фаза обострения или развития активного патологического процесса. Самочувствие больных значительно ухудшается, что может вызвать кахексию и смерть. Есть еще и 3-й вариант исхода второй фазы, когда она переходит в третью фазу — фазу преимущественной эпителизации.
- Третья фаза характеризуется стиханием острых явлений. Общее состояние больных значительно улучшается, боли почти исчезают или вовсе отсутствуют. Исход третьей фазы — полное исчезновение клинических проявлений истинной пузырчатки на коже и слизистых оболочках или ухудшение состояния и переход ее в фазу обострения.

Таким образом, многочисленные исследования показали, что при pemphigus vulgaris COP межклеточные антитела преимущественно направлены против десмоглеина-3 и реже — против десмоглеина-1, что позволяет рассмотреть данную особенность в качестве диагностического критерия при постановке диагноза.

PEMPHIGOID BULLOSA

Большинство авторов считают, что **pemphigoid bullosa** является аутоиммунным заболеванием, при котором вырабатываются аутоантитела к 2 белкам кератиноцитов базальной мембраны COP (антигены pemphigoid bullosa 1 и 2). Они обеспечивают связь между кератиноцитами и базальной мембраной. При связывании антител с антигеном pemphigoid bullosa происходят активация комплемента и привлечение эозинофилов и нейтрофилов. Из аффлекторных клеток воспаления высвобо-

ждаются биологически активные вещества, которые выделяют разрушающие ткани ферменты (протеазы), что приводит к расслоению вдоль границы эпидермиса и дермы и образованию пузырей. Указанный механизм может приводить к образованию пузырей в подслизистом слое.

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

В настоящее время иммунная теория развития КПЛ рассматривается многими авторами как ведущая. Иммунологические механизмы развития КПЛ, обусловленные нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также изменением функционального состояния регуляторных механизмов иммунной системы, признаются большинством исследователей. Отмечают, что аутоаллергическая реакция протекает по механизму гиперчувствительности замедленного типа и направлена на собственные антигены базального слоя или собственной пластинки СОР.

В инициации данного заболевания существенная роль принадлежит клеткам Лангерганса. В результате активации они приобретают способность представлять Т-клеткам аутоантигены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов — интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ 6, фактор некроза опухоли (ФНО) и других, с последующей инфильтрацией пораженного участка слизистой оболочки Т-лимфоцитами, прилипание их к кератиноцитам и разрушение последних. Накопленные данные свидетельствуют о значимой роли цитокинов в патогенезе заболевания.

Доказательством теории обменно-метаболических нарушений является более частое, чем при других дерматозах, сочетание буллезной формы КПЛ с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и нервной систем, злокачественными опухолями внутренних органов. Сочетание эрозивно-язвенной формы КПЛ с сахарным диабетом и гипертонической болезнью в литературе известно как синдром Гриншпана–Потекаева. Наличие заболеваний органов пищеварительного тракта в качестве фоновой патологии у больных с КПЛ СОР отмечено рядом авторов. Нарушения микробиоценоза кишечника значительно подавляют его антагани-

стическую активность в отношении патогенных микроорганизмов, витаминообразующую и ферментативную функции, что способствует формированию аллергических реакций.

Сторонники интоксикационной теории связывают начало КПЛ с приемом лекарственных средств: препаратов золота, противосудорожных препаратов, антибиотиков тетрациклинового ряда, органических соединений мышьяка, противотуберкулезных препаратов и других средств.

Ряд исследователей выделяют нейрогенную теорию развития КПЛ. В доказательство приводятся примеры многочисленных случаев возникновения заболевания после перенесенных нервно-психических травм.

Отягощенный наследственный анамнез КПЛ отмечается у 0,6% больных. Кроме того, по данным многочисленных источников литературы, наблюдается высокая частота встречаемости определенных антигенов гистосовместимости (HLA) по различным локусам у больных КПЛ с отягощенным наследственным анамнезом.

Длительное течение тяжелых форм КПЛ (эрозивно-язвенной и буллезной) может сопровождаться малигнизацией очагов поражения в виде карциномы.