

Длительная полная ремиссия вульгарной пузырчатки после отмены поддерживающей терапии преднизолоном

Г.Н. Михеев, Е.В. Соколовский, Т.В. Денисова

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Представлено клиническое наблюдение пациентки с вульгарной пузырчаткой с 15-летним периодом ремиссии между первым и вторым рецидивами заболевания после постепенной отмены поддерживающей терапии преднизолоном. Приведены данные литературы, посвященные особенностям течения и терапии больных вульгарной пузырчаткой.

Ключевые слова: **вульгарная пузырчатка, отмена глюкокортикостероида, длительная ремиссия.**

Контактная информация: orgotdel_2008@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (4): 54—57.

Complete remission of pemphigus vulgaris after discontinuation maintenance prednisolone therapy

G.N. Mikheev, E.V. Sokolovskiy, T.V. Denisova

Pavlov State Medical University of St. Peterburg
L. Tolstogo str., 6—8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

The authors describe a clinical observation of a case with 15 years remission between the first relapse and to the second relapse of pemphigus vulgaris. The review of clinical features and treatment methods, is also present.

Key words: **pemphigus vulgaris, cancelation of steroid therapy, long term remission.**

Corresponding author: orgotdel_2008@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 4: 54—57.

■ Вульгарная пузырчатка (ВП) — тяжелое аутоиммунное заболевание. Морфологической основой пузырчатки является акантолиз, индуцируемый аутоантителами к десмосомальным белкам кератиноцитов. Несмотря на очень низкий показатель заболеваемости (от 0,08 до 1,6 на 100 000 населения в год), этот дерматоз приводит к смерти больного в течение года в 4,8—54% случаев [1]. Глюкокортикостероидные гормоны (ГКСГ) пока являются основными препаратами в лечении пемфигуса. До применения ГКСГ ВП являлась практически фатальной болезнью. Введение их в практику лечения пузырчатки снизило смертность среди больных с 90 до 10% [2]. Режимы введения ГКСГ значительно варьируют в клиниках разных стран. Длительный прием ГКСГ больными ВП приводит к развитию ряда серьезных осложнений и побочных явлений, а при быстрой их отмене возникает синдром отмены и рецидив заболевания. В настоящее время больным ВП не рекомендуют отказываться от поддерживающей дозы ГКСГ. В ряде случаев вынужденное временное (1—2 мес.) прекращение приема пациентами поддерживающей дозы ГКСГ не приводит к рецидиву ВП. Такой перерыв иногда успешно используют для лечения серьезных осложнений (кровотечение при язвенной болезни желудка, тяжелый сахарный диабет, остеопороз, психические расстройства и др.), возникающих при длительном приеме ГКСГ [3—6]. Для снижения побочных проявлений стероидной терапии используют комбинацию меньших доз ГКСГ с биологическими препаратами [7, 8]. Лечение ГКСГ и цитостатиками направлено на подавление патогенетических звеньев в развитии пузырчатки. Такое лечение является морбидистическим, но не этиологическим. Поэтому его результатом является ремиссия заболевания, но не излечение. Наблюдения показывают, что длительность ремиссии ВП после прекращения или «запорогового» снижения поддерживающей дозы ГКСГ весьма различается. Как возможно продлить время ремиссии ВП после прекращения приема ГКСГ? Какие показатели могут помочь прогнозировать длительность латентного течения ВП после прекращения лечения поддерживающей дозой ГКСГ? Эти вопросы остаются без конкретного ответа. Известно, что титр антител в сыворотке крови у больных ВП часто коррелирует с тяжестью течения заболевания. Однако титр антител изменяется медленно, через 2—3 мес., в то время как решение об изменении дозы ГКСГ в некоторых ситуациях приходится принимать быстро. Встречаются отдельные случаи, когда больные самостоятельно прекращают принимать ГКСГ; обычно в течение ближайших 4—8 мес. возникает рецидив ВП. Однако в отдельных случаях рецидив ВП не наступает ни через месяцы, ни через годы.

Мы наблюдали больную ВП, у которой после медленного самостоятельного снижения приема под-

держивающей дозы ГКСГ до полной его отмены ремиссия заболевания длилась в течение 15 лет. Пациентка Ш., 66 лет в январе 2014 г. повторно была госпитализирована в кожное отделение клиники дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И. П. Павлова с рецидивом ВП слизистой оболочки рта. Больная предъявляла жалобы на высыпания пузырей на слизистой оболочке рта, которые сопровождалась болезненными ощущениями и затрудняли прием пищи. Впервые пузыри в этой локализации появились в 1986 г. Пациентка обратилась в кожно-венерологический стационар по месту жительства в Армении, где у нее диагностировали ВП слизистой оболочки рта и назначили лечение — 50 мг преднизолона в сутки. Высыпания во рту регрессировали. После госпитализации под наблюдением врача она постепенно снижала суточную дозу преднизолона до 20 мг и вскоре самостоятельно прекратила его прием. Рецидив заболевания произошел через 1 год, в 1988 г., и проявился распространенными пузырями не только на слизистой оболочке рта, но и на слизистой оболочке половых органов, на коже туловища и конечностей. Больная впервые в 1988 г. обратилась на консультацию в кожную клинику 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Диагностировали рецидив распространенной ВП, и больная была госпитализирована. После обследования пациентки и верификации диагноза было начато лечение преднизолоном в дозе 85 мг в сутки. Высыпания в течение 30 дней полностью разрешились, больная была выписана из стационара с рекомендацией постепенно снижать дозу преднизолона до 20 мг в сутки.

В дальнейшем пациентка в течение 10 лет самостоятельно постепенно снижала дозу преднизолона, и в 1998 г. прекратила его принимать. На протяжении последующих 15 лет никаких клинических проявлений пузырчатки не было. В 2013 г., летом на фоне сильного эмоционального потрясения (тяжелая болезнь мужа) у больной снова появились пузыри и эрозивные очаги на слизистой оболочке рта. В октябре 2013 г. обратилась к дерматологу по месту жительства (Новгород), где амбулаторно была начата терапия препаратом Дипроспан в форме внутримышечных инъекций по 1 мл один раз в месяц, без улучшения. В январе 2014 г. была повторно госпитализирована в кожное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в связи со вторым рецидивом ВП, проявившимся ограниченным поражением слизистой оболочки рта. Высыпания были представлены эрозиями, которые располагались слева на внутренней поверхности щеки и на десне, в проекции 6, 7 зубов. На слизистой щеки — эрозивный очаг диаметром до 2 см, состоял из 3 слившихся мелких эрозий и был покрыт желтовато-бе-

лой фибринозной пленкой; вторая эрозия размером до 2,5 см располагалась на слизистой десны, была бледно-розового цвета, с неровными краями и обрывками пузырьной покрывки по краям. Третья эрозия находилась на твердом небе, размером до 1 см, круглой формы, ярко-красного цвета. Были проведены специальные исследования для подтверждения диагноза: при цитологическом исследовании мазков отпечатков (04.02.2014): с поверхности эрозий на слизистой оболочке рта обнаружены в большом количестве акантолитические клетки; гистологическое исследование пузыря на слизистой оболочке рта (15.02.2014): эпителий пролиферирован, внутриэпидермальная полость (пузырь) располагается на всем его протяжении. Кератиноциты резко отечны. В местах, где покрывка пузыря отторглась, обнаженные пласты эпителия выстланы базальными и частично шиповатыми клетками. В интраэпителиальную полость выступают отечные и разросшиеся сосочки дермы. Покрывка пузыря представлена остатками шиповатого слоя в виде отдельных, разной величины и формы комплексов резко отечных клеток. В полости — единичные акантолитические клетки. В подлежащей собственно слизистой оболочке — картина выраженного хронического воспаления. Очаговый инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов. Резко расширены сосуды. Заключение: вульгарная пузырчатка ограниченного поражения слизистой оболочки рта.

Непрямая реакция иммунофлюоресценции (15.02.2014): антитела к десмосомам кожи 1:40 (норма <1:10). Антитела к белку эпидермальной базальной мембраны <1:10 (норма <1:10). При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови (06.02.2014) показатели в пределах нормы, исключая увеличение количества эритроцитов ($5,2 \cdot 10^{12}/л$), содержания гемоглобина (154 г/л), количества лейкоцитов ($16,9 \cdot 10^9/л$). В биохимическом анализе крови (06.02.2014) повышены показатели липидного обмена — холестерин общий (7,58 ммоль/л); глюкоза натощак (4,3 ммоль/л) и колебания содержания глюкозы в течение дня в пределах нормы. Коагулограмма: фибриноген — 4,90 г/л; протромбиновый индекс — 88,98%. В общем анализе мочи патологических изменений нет. Микрореакция преципитации на lues — отрицательная; форма 50 — отрицательная (27.12.2014). Анализ крови на HCV-Aв положительный, на HBsAg отрицательный. Фиброгастродуоденоскопия (23.01.2014): хронический поверхностный гастрит с очаговой атрофией слизистой оболочки; скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Ультразвуковое исследование органов брюшной

полости и почек (24.01.2014): диффузное изменение, уплотнение печени, уплотнение поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Ангиомиолипома (?) правой почки. Заключение инфекциониста (20.01.2014): хронический вирусный гепатит С без биохимической активности. Заключение терапевта (05.02.2014): гипертоническая болезнь III стадии, острое нарушение мозгового кровообращения в 2003 г., риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 4. Заключение невролога (05.02.2014): энцефалополлинейропатия дисциркуляторной этиологии (в анамнезе перенесла субарахноидальное кровоизлияние в 2003 г. на фоне высокого АД). Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника преимущественно шейного и грудного отделов.

Клинический диагноз: рецидив ВП на слизистой оболочке рта. Сопутствующие заболевания: ГБ III стадии, риск ССО — 3. ЖКБ, ангиомиолипома правой почки, холецистит, поверхностный хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пептический рефлюкс-эзофагит, дисциркуляторная энцефалопатия 1 ст. Состояние после субарахноидального кровоизлияния от 11.2003 г. Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга, хронический вирусный гепатит С. Лечение: преднизолон в дозе 45 мг/сут. per os с постепенным снижением дозы до 20 мг, ретаболил (внутримышечно 1 мл/мес.), Кальций Д₃ Никомед (по 500 мг 2 раза в день), Тромбо Асс (50 мг/сут.), нолипрел А (2,5 мг/сут.), коринфар ретард (10 мг 2 раза в сутки), де-нол (120 мг 2 раза в сутки), омега-зол (20 мг в сутки), полоскание рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

На фоне терапии через 14 дней эрозии начали эпителизоваться. Полностью очаги регрессировали через 30 дней. Пациентка была выписана из клиники с рекомендацией продолжить медленное снижение дозы преднизолона до 20 мг в сутки под контролем дерматолога по месту жительства.

Данный случай представляет большой интерес для врачей-дерматологов как необычно длительная полная ремиссия (15 лет) ВП, которая наступила после медленного снижения поддерживающей дозы преднизолона с последующим самостоятельным прекращением его приема. Примечательно также то, что первый рецидив наступил через год после отмены препарата и проявлялся распространенными высыпаниями пузырей на видимой слизистой оболочке рта и на коже, а второй рецидив наступил через 15 лет после длительной самостоятельной отмены преднизолона и проявился ограниченными высыпаниями на слизистой оболочке рта. ■

Литература

1. Mitchenco A.V., Znamenskaya L.F., Lvov A.N., Rotanov S.V., Volkov I.A., Katunina O.R. Methods for revealing therapeutic targets in case of true acantholytic pemphigus. *Vestn dermatol i ven* 2012; 5: 38—43. [Митченко А.В., Знаменская Л.Ф., Львов А.Н., Ротанов С.В., Волков И.А., Катунина О.Р. Методы выявления терапевтических мишеней при истинной акантолитической пузырчатке. *Вестн дерматол и венерол* 2012; (5): 38—43.]
2. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Immunopathogenesis and treatment of pemphigus. *Rus Med J* 1998; 6: 375—378. [Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Иммунопатогенез и лечение пемфигуса. *Рус мед журн* 1998; (6): 375—378.]
3. Golovchenko D.Y. Pemphigus vulgaris: mechanisms of development before treatment. *Min Lik* 2004; 6: 52—55. [Головченко Д.Я., Истинная пузырчатка: от механизмов развития до лечения. *Місцецтво лікування* 2004; (6): 52—55.]
4. Moshkalova I.A., Mikheev G.N., Sokolovskiy E.V., Tretyakova N.N., Hobejsh M.M. Bullous dermatoses. In: *Bullous dermatoses. Psoriasis. Modern methods of treatment*. Ed. Sokolovskiy E.V. SPb.: SOTIS 1999; 3—48. [Мошколова И.А., Михеев Г.Н., Соколовский Е.В., Третьякова Н.Н., Хобейш М.М.: Пузырные дерматозы. В: *Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения*. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СОТИС, 1999. с. 3—48.]
5. Herbst A., Bystry J.C., Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *New York J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422—427.
6. Steinman N.M. The adjuvant therapy of pemphigus an update. *Arch dermatol* 1996; 151: 3—15.
7. Matushevskaya E.V. Pemphigus. *Rus Med J* 1997; 5 (11): 701—703. [Матушевская Е.В. Пемфигус. *Рус мед журн* 1997; 5 (11): 701—703.]
8. Dupuy A., Viguier M., Bedane C., Cordoliani F., Blaise S., Aucouturier F. Long-lasting Remission of Pemphigus Vulgaris Treated with Rituximab. *Arch Dermatol* 2004; 140: 91—96.

об авторах: ▶

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Г.Н. Михеев — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Т.В. Денисова — врач-интерн кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье