

УДК 618.3:616.9-08:612.017

**В.С. Явір, К.О. Спічак, В.О. Берестовий,
А.М. Мартич, І.В. Сокол, М.Б. Ляшко, Д.О. Говсєєв**

Клінічний випадок успішного лікування внутрішньовенними імуноглобулінами пемфігоїда у вагітних

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
КНП «Київський міський пологовий будинок №5», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 3(83): 87-91; doi 10.15574/PP.2020.83.87

For citation: Yavir VS, Spichak KO, Berestovoy VO, Martych AM et al.(2020). Clinical case of effective treatment of gestational pemphigoid with intravenous immunoglobulins. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(83): 87-91. doi 10.15574/PP.2020.83.87

Автоімунні захворювання часто маніфестують саме під час вагітності, деякі вважаються надзвичайно небезпечними, до цієї групи належить пемфігус. Перебіг захворювання характеризується виникненням поліморфного висипання на шкірі і слизових оболонках. Клінічна картина пемфігусу надзвичайно варіабельна та може призводити до діагностичних помилок. Зазначена патологія вперше описана у 1827 р. німецьким вченим Карлом Марціусом, але дотепер недостатньо вивчена, у зв'язку з чим виникають труднощі під час диференціальної діагностики та лікування захворювання. Гестаційний пемфігоїд зустрічається досить рідко і може призводити до тяжких й необоротних наслідків, адже в жінок з обтяженим імунологічним анамнезом перебіг пемфігусу може ускладнюватися, причиною чому слугує гіперактивація імунної системи. Станом на сьогодні вагітність не вважається фактором, що може обтяжувати перебіг пемфігусу, оскільки під час вагітності захворювання може загостритися, увійти в стійку ремісію або ж залишитися без змін із рівною ймовірністю. У літературних джерелах наводяться відомості про післяпологовий маніфест пухирчатки, основною рушійною силою виникнення цього стану може слугувати швидке зниження рівня кортикостероїдних гормонів. Діагноз зазвичай встановлюється відповідно до клінічної картини, результатів гістопатологічних і лабораторних досліджень. У статті описується клінічний випадок діагностики та лікування пемфігоїду вагітних, рефрактерного до місцевої та системної терапії глюкокортикостероїдами. Клінічне поліпшення та одужання наступило після застосування курсу високодозованих внутрішньовенних імуноглобулінів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пемфігоїд, вагітність, автоімунне захворювання, внутрішньовенний імуноглобулін.

Clinical case of effective treatment of gestational pemphigoid with intravenous immunoglobulins

V.S. Yavir, K.O. Spichak, V.O. Berestovoy, A.M. Martych, I.V. Sokol, M.B. Liashko, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gestational pemphigus — is a rare autoimmune condition that manifest during pregnancy. This pathology was described for the first time in 1827 by the Karl Martius, but until now remains insufficiently studied and as a result, difficulties arise in the differential diagnosis and treatment. Clinical manifestations of the disease characterized by the appearance of a polymorphic rash on the skin and mucous membranes. In patients with impaired immune tolerance pemphigus can be complicated by hyperactivation of the immune system.

To date, pregnancy is not considered as a factor that can aggravate the course of pemphigus, since during pregnancy the disease can worsen, enter into complete remission, or remain unchanged. In the literature, there is information about the manifestation of pemphigus in puerperium after rapid decrease of corticosteroid hormones in serum. The clinical course of gestational pemphigus is variable and can lead to diagnostic failures.

The diagnosis usually made according to the clinic, histopathology and laboratory findings. In this case report we describe a case of diagnosis and treatment of gestational pemphigoid, refractory to corticosteroid therapy. Clinical improvement and recovery achieved after a course of high doses of intravenous immunoglobulins.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: pemphigoid, pregnancy, autoimmune disease, intravenous immunoglobulin.

Клинический случай успешного лечения

внутривенными иммуноглобулинами пемфигоида у беременных

В.С. Явір, К.О. Спічак, В.О. Берестовий, А.М. Мартыч, І.В. Сокол, М.Б. Ляшко, Д.А. Говсєєв

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Аутоиммунные заболевания часто манифестируют именно во время беременности, некоторые считаются чрезвычайно опасными, к этой группе относится пемфигус. Течение заболевания характеризуется возникновением полиморфной сыпи на коже и слизистых оболочках. Клиническая картина пемфигуса чрезвычайно вариабельна и может приводить к диагностическим ошибкам. Данная патология впервые описана в 1827 г. немецким ученым Карлом Марциусом, но до настоящего времени недостаточно изучена, вследствие чего возникают трудности при дифференциальной диагностике и лечении заболевания. Гестационный пемфигус встречается довольно редко и может привести к тяжелым и необратимым последствиям, ведь у женщин с обтяженным иммунологическим анамнезом течение пемфигуса может осложняться, причиной чему служит гиперактивация иммунной системы. На сегодняшний день беременность не считается фактором, который может обтягивать течение пемфигуса, поскольку во время беременности заболевание может обостриться, войти в стойкую ремиссию либо же остаться без изменений. В литературных источниках встречаются сведения о манифесте пухирчатки после родов и основной движущей силой возникновения этого состояния может служить быстрое падение уровня кортикостероидных гормонов. Диагноз обычно устанавливается согласно клинической картине, результатам гистопатологических и лабораторных исследований. В статье описывается клинический случай диагностики и лечения пемфигоида у беременных, рефрактерного к местной и системной терапии глюкокортикостероидами. Клиническое улучшение и выздоровление достигнуты при применении курса высоких доз внутривенных иммуноглобулинов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пемфигоид, беременность, аутоиммунное заболевание, внутривенный иммуноглобулин.

Вступ

Пемфігоїд вагітних являє собою папульозні та бульбашкоподібні ураження шкіри з явищами свербіжів під час вагітності і в післяпологовому періоді. Пемфігоїд вважають аутоімунним захворюванням, можливо, викликаним антитілами IgG до антигену 180-kD у ділянці базальної мембрани епідермісу [17,24].

Частота цієї патології становить 1:2 000–50000 вагітностей, захворювання зазвичай проявляється під час II або III триместру, але може з'явитися і в I триместрі або одразу після пологів. Як правило, пемфігоїд рецидивує під час наступних вагітностей і виникає приблизно у 25% жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви. Загострення часто розвивається за 24–48 год після пологів і можливе під час наступних місячних або овуляції [1,2].

У більшості випадків пемфігоїд не впливає негативно на плід, проте минулі ураження спостерігаються у <5% новонароджених від матерів із пемфігоїдом, у тому числі ризик смерті немовляти, і зростають при передчасних пологах і у маловагових новонароджених [2].

Пемфігус поділяють на три різні групи: *pemphigus vulgaris* (PV), *pemphigus foliaceus* (PF) та інші варіанти *pemphigus* (переважно пов'язані із запаленням), залежно від клінічних особливостей, рівня поділу в епідермісі, імунологічних характеристик та аутоантигенів [17,24]. Патогенез виникнення бул різний для кожного типу пухирчатки. В основі патогенезу пемфігусу лежить утворення аутоантитіл (PV-IgG) до десмоглеїнів і до інших структурних білків. PV-IgG зв'язуються з антигенами клітинної поверхні. Це зв'язування може перешкоджати гомофільній адгезії десмоглеїнів, що, своєю чергою, призводить до інтерналізації десмоглеїнів і пригнічення їхньої інтеграції в десмосоми, унаслідок чого утворюються Dsg3/Dsg1- збіднені десмосоми. Крім того, PV-IgG активує сигнальний шлях «ззовні-всередину», що викликає деградацію десмосомних компонентів зсередини клітин шляхом фосфорилування білків, включаючи Dsg3. З іншого боку, сигнальні шляхи, в яких залучений PV-IgG, можуть бути пов'язані з секрецією цитокінів і хемокінів, що ініціюють або активують запалення [9,12].

Діагностика

Діагноз зазвичай встановлюють на підставі клінічної картини, біопсії шкіри і підтверджують за допомогою прямої імунофлюоресценції. Гістологічно PV показує акантоліз надбазаль-

ної щілини. Імунофлюоресценція може показувати антитіла IgG проти антигену PV в епідермісі [16,18].

Клінічні прояви

Висипання супроводжується сильним свербіжем і масивними розчухами. Спочатку з'являється навколо пупка, а потім поширюється по всій поверхні шкіри. Везикули є найбільш специфічними для цієї патології, проте можуть з'являтися еритематозні бляшки. Місце ураження може бути доволі різноманітним — долоні, підошви, тулуб, сідниці і кінцівки, але обличчя і слизові оболонки не уражуються [3,22].

Висипання посилюється під час пологів або одразу після них (75% жінок), ремісія настає протягом декількох тижнів. У новонародженого теж можуть з'являтися ознаки пемфігоїду, які доволі швидко зникають [2].

Вплив на матір

У жінок з обтяженим імунологічним анамнезом перебіг пемфігусу може ускладнюватися, причиною чого слугує гіперактивація імунної системи [21]. Станом на сьогодні вагітність не вважається фактором, який обтяжує перебіг пемфігусу, оскільки під час вагітності пемфігус може загостритися, увійти в стійку ремісію або ж залишитися без змін із рівною імовірністю [13,26]. Хоча в деяких літературних джерелах повідомляється про післяпологовий маніфест пухирчатки, причиною цього може слугувати швидке падіння рівня кортикостероїдних гормонів [15,23].

Розродження

Пемфігус у стадії загострення може впливати на загоєння ран унаслідок пологового травматизму [4,6]. Щодо вибору методу розродження перевага надається вагінальному розродженню, якщо немає показань до оперативного розродження.

Попри потенційний ризик того, що до плода через грудне молоко можуть потрапляти PV-IgG, грудне вигодовування не протипоказане [7,14,28].

Вплив на результат вагітності

Pemphigus vulgaris під час вагітності може призвести до абортів, затримки росту плода, внутрішньоутробної смерті та передчасних пологів [19].

Випадок з клінічної практики Київського пологового будинку № 5.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінки.



Рис. 1 А, Б, В. Висип на момент госпіталізації вагітної

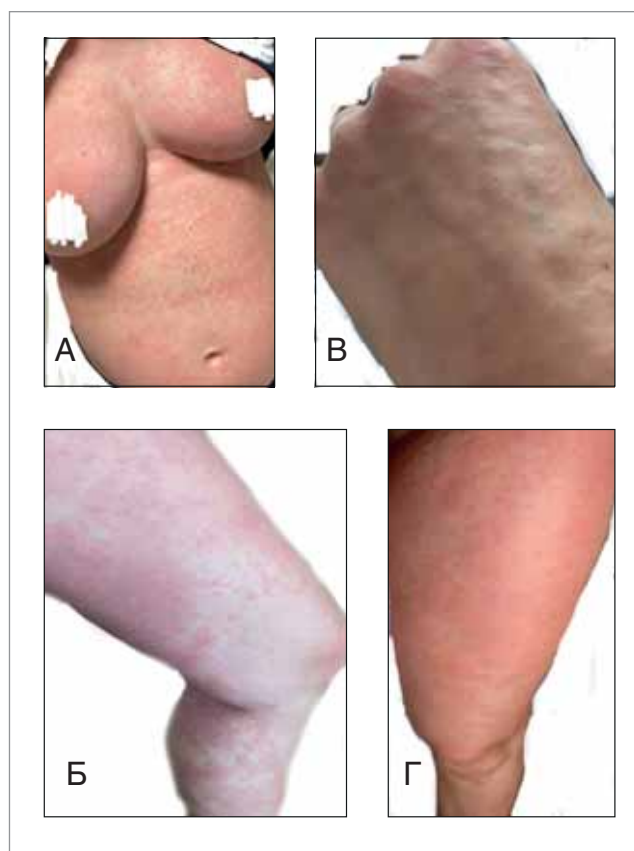


Рис. 2 А, Б, В, Г. Погіршення клінічного перебігу пемфігоїда внаслідок неефективного лікування



Рис. 3 А, Б, В, Г, Д. Клінічний ефект після проведеного лікування внутрішньовенними імуноглобулінами

Пацієнтка С., віком 29 років, вагітність I, пологи I, у 26 тижнів гестації самостійно звернулася (06.04.2019) до комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок № 5» зі скаргами на висипання, що супроводжувалося свербіжем у ділянках ураження. За її словами, висипання з'явилося вперше 2 тижні тому, алергічний анамнез не обтяжений. Зверталася до дерматолога, який встановив діагноз «Токсикодермія» і рекомендував амбулаторне лікування (преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу). На тлі призначеної терапії висипання прогресувало та поширювалося на інші ділянки тіла, свербіж посилювався, з'явилися розчухи.

На момент госпіталізації стан хворої був середнього ступеня тяжкості за рахунок поширеного шкірного висипання (рис. 1 А, Б, В). Локальний статус: процес мав поширений характер із локалізацією на шкірі внутрішніх поверхонь стегон, плечей, передпліччя, живота та попереку. Висипання симетричне, представлене множинними еритематозно-сквамозними плямами та незначно інфільтрованими бляшками. У відділенні вітряна віспа була діагностована виключення, оскільки хвора залишалася діагностично нез'ясованою. Проведені загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, біохімія крові — все в межах норми.

10.04.2019 стан хворої погіршився. Температура тіла — до 38°C, з'явилися нові висипання на шкірі грудей, верхніх кінцівок, живота, що супроводжувалося інтенсивним свербіжем; процес носив поширений характер із переважною локалізацією на шкірі живота, верхніх і нижніх кінцівок, кистей та обличчя. Висипання поліморфне; морфологічні елементи представлені еритематозно-уртикарним висипанням поліциклічної та мішенеподібної форми, що схильні до зливання з утворення великих вогнищ ураження (рис. 2 А, Б, В, Г).

Запідозрений діагноз «Пемфігоїд вагітних».

Для підтвердження діагнозу взята біопсія шкіри.

Гістологічно виявлений акантоліз надбазальної щілини та підтверджений діагноз «Пемфігоїд вагітних».

Враховуючи автоімунну природу захворювання, вирішено провести корекцію імунного статусу внутрішньовенними імуноглобулінами. Сумарна призначена доза становила 2 г/кг, розподілена на 5 діб по 400 мг/кг/добу.

На фоні проведеного курсу лікування внутрішньовенними імуноглобулінами на 7-ту добу

пустули почали регресувати, а еритематозно-уртикарні елементи — зникати. Пацієнтка виписана на 14-ту добу після початку лікування (рис. 3 А, Б, В, Г, Д).

30.06.2019 госпіталізована зі скаргами на перейми без ознак висипання, розкриття шийки матки — на 7 см. Прооперована через дистрес плода. Народився живий здоровий хлопчик масою 3480 г, зростом 56 см.

Обговорення

Пемфігоїд вагітних — автоімунне захворювання шкіри з утворенням поліморфного висипання. Клінічна картина характеризується інтенсивним шкірним свербіжем і можливим утворенням везикул, розчухування яких може призводити до утворення виразок. Діагноз зазвичай встановлюється згідно з клінічною картиною і результатами характерних гістопатологічних та лабораторних досліджень [27].

Описані випадки пемфігоїду внаслідок застосування оральних комбінованих контрацептивів. Такі пацієнтки мають бути поінформовані про можливий перебіг захворювання, методи лікування та ефективність, а також про прогноз для плода і можливе виникнення цього стану, особливо під час наступних вагітностей. Також слід зазначити, що при повторному виникненні пемфігусу в пацієнток можливий ранній початок і тяжчий перебіг захворювання [8].

Лікування залежить від тяжкості захворювання: при легкому перебігу можливе місцеве застосування кортикостероїдів, однак у тяжких випадках таке лікування є недостатнім, тому слід застосовувати системну терапію кортикостероїдами. Відомі також схеми лікування з використанням антибіотиків поряд з імуносупресивною терапією [10,25]. У разі рефрактерного до стандартної терапії пемфігусу доцільно застосовувати внутрішньовенні імуноглобуліни [5,11,20,29].

У наведеному клінічному випадку терапія внутрішньовенними імуноглобулінами трактується як патогенетична при пемфігоїді, що базується на теорії Ерне. Відомо, що в основі патогенезу пемфігусу лежить утворення аутоантитіл PV-IgG до десмоглеїнів та інших структурних білків. Імуноглобуліни, які введено, перешкоджають зв'язуванню PV-IgG з антигенами клітинної поверхні та зупиняють шлях утворення Dsg3/Dsg1-збіднених десмосом, як наслідок — знижується рівень міжклітинних антитіл та пригнічується автоімунна агресія.

Висновки

Гестаційний пемфігус зустрічається досить рідко і може призвести до тяжких та небоборотних наслідків. Раннє виявлення та своєчасно встановлений правильний діагноз дають змогу розпочати лікування із засто-

суванням внутрішньовенного імуноглобуліну, яке зарекомендувало себе як ефективне та успішне при рефрактерному пемфігоїді вагітних.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antonette T. Dulay MD. (2019). Main Line Health System. Last full review/revision 2019. URL: <https://www.msmanuals.com/en-sg/professional/gynecology-and-obstetrics/abnormalities-of-pregnancy/cervical-insufficiency>.
2. Blak M, Makay M, Braude P, Von Dzhounz S, Margesson L. Kozhnyie bolezni v akusherskoy i ginekologicheskoy praktike. Pod red VN Prilepskoy i EV Lipovoy. (2008). Moskva: Geotar-Media: 260. [Блак М, Макай М, Брауде П, Вон Джоунз С, Маргессон Л. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике. Под ред ВН Прилепской и ЕВ Липовой. (2008). Москва: Гэотар-Медиа: 260].
3. Daniel Y, Shenhav M, Botchan A et al. (1995). Pregnancy associated with pemphigus. Br J Obstet Gynecol. 102: 667–669.
4. Fainaru O et al. (2000). Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and review of literature. Human reproduction. 15 (5): 1195–1197.
5. Gan DCC, Welsh B, Webster M. (2012). Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine. Australasian journal of dermatology. 53 (1): 66–69.
6. Goldberg NS, DeFeo C, Kirshenbaum N. (1993). Pemphigus vulgaris and pregnancy: risk factors and recommendations. Journal of the American Academy of Dermatology. 28 (5): 877–879.
7. Gushi M et al. (2008). Neonatal pemphigus vulgaris. The Journal of dermatology. 35 (8): 529–535.
8. Hallaji Z et al. (2017). Pemphigoid gestationis: clinical and histologic features of twenty-three patients. International Journal of Women's Dermatology. 3 (2): 86.
9. Hertl M et al. (2006). T cell control in autoimmune bullous skin disorders. The Journal of clinical investigation. 116 (5): 1159–1166.
10. Intong LR, Murrell DF. (2011). Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. Dermatologic clinics. 29 (3): 447.
11. Intong LR, Murrell DF. (2011). Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. Dermatologic clinics. 29 (3): 447.
12. Joly P et al. (1997). Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Journal of investigative dermatology. 108 (4): 469–475.
13. Kalayciyan A et al. (2002). A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy. British Journal of Dermatology. 147 (2): 396–396.
14. Kaplan RP, Callen JP. (2003). Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. Clinics in dermatology. 1 (2): 42–71.
15. Kardos M et al. (2009). Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. Obstetrical&gynecological survey. 64 (11): 739–749.
16. Kelsey W Salzberg, Melanie J Gero, Bruce D Ragsdale, MD. (2014, Oct). Pemphigus Vulgaris in Pregnancy. Cutis. 94 (4): 206–209.
17. Kitajima Y, Aoyama Y. (2007). A perspective of pemphigus from bedside and laboratory-bench. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 33 (1–2): 57–66.
18. Kneisel A, Hertl M. (2011). Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. JDDG Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 9 (10): 844–857.
19. Meurer M. (2009). Pemphigus diseases in children and adolescents. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 60 (3): 208.
20. Nguyen T, Alraqum E, Ahmed AR. (2015). Positive clinical outcome with IVIg as monotherapy in recurrent pemphigoid gestationis. International Immunopharmacology. 26 (1): 1–3.
21. Parker VJ, Douglas AJ. (2010). Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. Journal of reproductive immunology. 85 (1): 86–92.
22. Piontek JO et al. (2000). Severe exacerbation of pemphigus vulgaris in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. British Journal of Dermatology. 143 (2): 455–456.
23. Ruach M et al. (1995). Pemphigus vulgaris and pregnancy. Obstetrical&Gynecological Survey. 50 (10): 755–760.
24. Ruocco E et al. (2013). Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. Clinics in dermatology. 31 (4): 382–390.
25. Schmidt E, Zillikens D. (2013). Pemphigoid diseases. The Lancet. 381 (9863): 320–332.
26. Schmutz JL. (2003). Dermatological diseases influenced by pregnancy. Presse medicale (Paris, France). 32 (38): 1809–1812.
27. Tani N et al. (2015). Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. British Journal of Dermatology. 172 (1): 120–129.
28. Torgerson RR et al. (2006). Oral and vulvar changes in pregnancy. Clinics in dermatology. 24 (2): 122–132.
29. Yang A, Uhlenhake E, Murrell DF. (2018). Pemphigoid gestationis and intravenous immunoglobulin therapy. Int J Womens Dermatol. 4 (3): 166–169. Published 2018 May 3. doi:10.1016/j.ijwd.2018.03.007.

Відомості про авторів:

Явір Владислав Сергійович — лікар акушер-гінеколог, КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <https://orcid.org/0000-0002-1304-6900>.

Спічак Катерина Олегівна — лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <https://orcid.org/0000-0001-7875-1371>.

Берестовой Владислав Олегович — асистент каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <https://orcid.org/0000-0002-5880-770X>.

Мартич Андрій Миколайович — лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077.

Сокол Інна Вікторівна — асистент каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

Ляшко Мар'яна Богданівна — лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077.

Говсєв Дмитро Олександрович — к. мед. н., директор КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2020 р., прийнята до друку 10.09.2020 р.