

ГЛАЗНОЙ РУБЦУЮЩИЙ ПЕМФИГОИД

© В.В. Потёмкин^{1,2}, О.А. Марченко¹, Е.В. Агеева², Ю.И. Малахова²

¹СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 1. – С. 102–106 Дата поступления: 05.12.2016
Статья принята к печати: 20.02.2017

✧ В статье описаны патогенез, клинические проявления, а также методы диагностики и лечения глазной формы пемфигоида слизистых оболочек.

✧ **Ключевые слова:** глазной рубцующий пемфигоид; пемфигоид слизистых оболочек.

OCULAR CICATRICIAL PEMPHIGOID

© V.V. Potemkin^{1,2}, O.A. Marchenko¹, E.V. Ageeva², Yu.I. Malakhova²

¹Saint Petersburg State Hospital No 2, Saint Petersburg, Russian Federation;

²FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):102-106

Received: 05.12.2016

Accepted: 20.02.2017

✧ In this article, pathogenesis, clinical features, as well as methods of diagnosis and treatment of ocular mucous membrane pemphigoid are described.

✧ **Keywords:** ocular cicatricial pemphigoid; mucous membrane pemphigoid.

Пемфигоид слизистых оболочек (ПСО) — группа системных аутоиммунных хронических заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит дисрегуляция Т-лимфоцитов, формирование антител, повреждающих межклеточные соединения эпителия кожи и слизистых оболочек, а также продукция провоспалительных цитокинов [4]. Наиболее часто поражаются ротовая полость, конъюнктив, носоглотка, гортань, пищевод, мочеполовой тракт и прямая кишка. Поражение ротовой полости наблюдается у 90 % пациентов. Кожа затронута лишь в четверти случаев и ограничивается поражением головы, шеи и верхней половины туловища [1–4, 14, 17]. Средний возраст начала заболевания составляет 60–70 лет [1–3, 19].

Вовлечение глаз наблюдается в 80 % случаев ПСО [1, 3, 5]. ПСО с поражением глаз, известный в последних международных рекомендациях по номенклатуре [4] как глазной рубцующий

пемфигоид, — двустороннее, аутоиммунное заболевание, проявляющееся прогрессирующим рубцеванием конъюнктивы [5, 7, 8]. Частота встречаемости глазной формы ПСО, по данным литературы, от 1 на 12000 до 1 на 60000. У женщин встречается чаще, чем у мужчин, в соотношении 2–3 : 1 [1].

Дебютом глазной формы ПСО является формирование булл, связанное с деструкцией базальной мембраны конъюнктивы [8, 14]. Инфильтрация конъюнктивы воспалительными клетками обуславливает развитие хронического конъюнктивита [5, 8]. Характерным является так называемое «белое воспаление» конъюнктивы: отсутствие клинических признаков воспаления при обнаружении большого количества воспалительных клеток при гистологическом исследовании [1, 5, 14].

Основным проявлением развитой стадии заболевания является субконъюнктивальный фиброз, развивающийся вследствие активации фибробла-

стов. Прогрессирующий фиброз приводит к потере бокаловидных клеток, недостатку муцина, снижению продукции слезы и дисфункции мейбомиевых желёз. Следующей стадией развития заболевания является формирование симблефарона, трихиаза, заворота век, которые в свою очередь приводят к роговичной эпителиопатии, рецидивирующей эрозии, язве и рубцеванию роговицы. К наиболее тяжёлым последствиям относят слепоту или потерю глаза вследствие эндофтальмита или перфорации роговицы [1, 4, 7, 14].

Около 50 % пациентов с глазной формой ПСО имеют системные проявления в виде поражения ротовой полости, кожи, а также стриктур пищевода и глотки. Заболевание может быть связано с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и узелковым периартериитом [11].

Единой классификации глазной формы ПСО не существует. В клинической практике наиболее часто применяют следующие две.

Основным критерием оценки классификации, предложенной В. J. Mondino, является глубина нижнего конъюнктивального свода. В норме она составляет 11 мм [17].

Стадия I — уменьшение глубины свода на 25 %;
стадия II — уменьшение глубины свода на 25–50 %;

стадия III — уменьшение глубины свода на 50–75 %;

стадия IV — уменьшение свода более чем на 75 %.

Классификация, предложенная С. S. Foster, основана на клинических проявлениях [9].

Стадия I — хронический конъюнктивит, субэпителиальный фиброз и недостаточность слезопродукции;

стадия II — укорочение нижнего конъюнктивального свода;

стадия III — формирование симблефарона;

стадия IV — формирование анкилоблефарона.

Диагноз ПСО основывается на результатах клинического обследования и иммунофлуоресцентного исследования. При иммунофлуоресцентном исследовании биоптата характерно обнаружение IgG и IgA к протеинам базальной мембраны эпителиальных клеток и фрагментов компонента С3 [4, 7, 11, 14, 21]. Положительный результат биопсии обнаруживают в 60–79,6 % случаев. Отрицательный результат биопсии не исключает диагноза пемфигоида [3, 11].

Дифференциальный диагноз проводят между различными рубцовыми конъюнктивитами. Необ-

ходимо дифференцировать инфекционные (трахома), воспалительные (розацеа-блефароконъюнктивит), аутоиммунные (реакция трансплантат против хозяина, синдром Стивенса — Джонсона), аллергические, травматические (химические ожоги) и медикаментозные конъюнктивиты [8].

В 75 % случаев ПСО без лечения прогрессирует. В литературе отсутствуют данные о проведении крупных исследований по изучению эффективности лечения ПСО. На практике применяют алгоритм ведения пациентов, основанный на клиническом опыте. Согласно рекомендациям Первого Международного консенсуса по ПСО при выборе метода лечения пациенты должны быть разделены на две группы: низкого и высокого риска [4]. К группе низкого риска относят пациентов, имеющих изолированное поражение ротовой полости либо кожи, а к группе высокого риска — поражение нескольких областей, требующее более агрессивного лечения. Пациенты, имеющие поражение глаз при ПСО, относятся к группе высокого риска ввиду большой вероятности потери зрения. В группе пациентов низкого риска основу лечения составляет противовоспалительная терапия, в частности препарат дапсон (Dapsone, 50 mg), в группе высокого риска — иммуносупрессивная терапия [4].

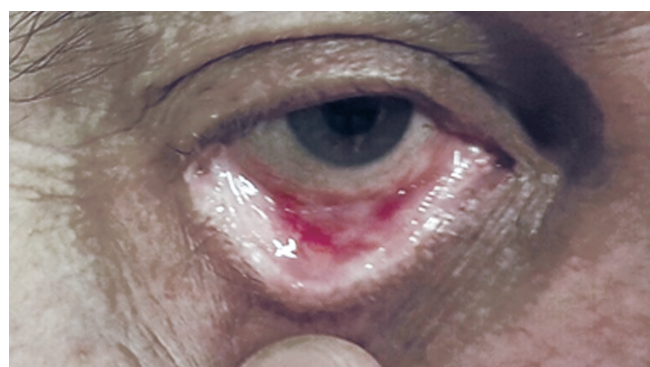
Основу лечения глазной формы составляет иммуносупрессивная терапия. Три четверти пациентов нуждаются в ней как для активного лечения заболевания [20], так и для обеспечения успеха хирургического лечения [15, 16, 18, 20].

Системное лечение назначают преимущественно дерматологи. Основу его составляют системные кортикостероиды. Преднизолон назначается в дозе 1–1,5 мг/кг/сут с обязательным мониторингом побочных эффектов. Терапия преднизолоном длится несколько месяцев. При стихании клинических проявлений доза стероидов постепенно снижается. Применение вспомогательных иммуносупрессивных препаратов продолжается до двух лет. В качестве иммуносупрессивных препаратов применяются циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат [6, 10, 18].

Местное лечение является вспомогательным при глазной форме ПСО и не заменяет системного. Одной из основных целей местного лечения является подавление местного воспаления и увлажнение поверхности глаза. Местное и субконъюнктивальное применение стероидов, циклоспорина А, а также митомидина С позволяет лишь смягчить проявления [12, 18, 20]. Местное применение стероидов требует тщательного кон-



a



b

Рис. 1. Внешний вид пациента (правый глаз, нижнее веко оттянуто): *a* — при поступлении; *b* — через 6 месяцев после операции

Fig. 1. Appearance of a patient (*a* — on admission, *b* — in 6 months after the operation)

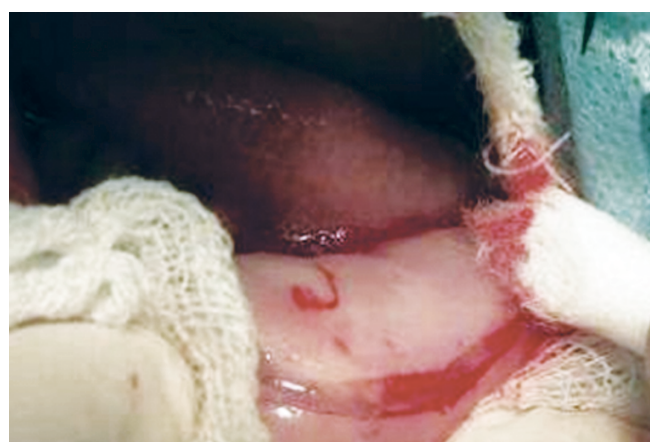


Рис. 2. Выкраивание лоскута губы

Fig. 2. Mucous membrane graft

троля ввиду высоко риска развития инфекции, повышения внутриглазного давления и развития катаракты.

Значительное рубцевание поверхности, симблефарон и трихиаз требуют хирургического лечения.

На клиническом примере, представленном в статье, разбирается тактика ведения пациента при глазной форме ПСО в помощь практикующим врачам.

В марте 2016 г. на V микрохирургическое отделение СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» обратился пациент 67 лет с жалобами на сращение глазного яблока с нижним веком справа, ограничение его подвижности, преимущественно кверху, слезотечение и постоянный дискомфорт с обеих сторон, высыпания в полости рта и боль в дёснах. Давность заболевания несколько месяцев. Амбулаторно пациенту была выполнена биопсия конъюнктивы и иммунофлуоресцентное исследование (IgG, IgM, IgA, C1q, C3). В исследуемом материале были обнаружены линейные отложения по ходу базальной мембраны IgA (1+), что указывало на глазную форму ПСО. Из анамнеза заболевания известно, что пациенту около месяца назад была выполнена хирургическая коррекция симблефарона справа лоскутом губы, не сопровождающаяся применением кортикостероидов ни местно, ни системно. Изолированное хирургическое лечение оказалось неэффективным.

При объективном обследовании было обнаружено отсутствие нижнего конъюнктивального свода и гипертрофированный край нижнего века (рис. 1, *a*).

Пациенту было выполнено устранение симблефарона с правой стороны пластикой свободным лоскутом слизистой губы (рис. 2). Конъюнктура была отсечена от края века, мобилизована и подшита к склере в области нижнего свода тремя П-образными швами (викрил 8/00). Дефект конъюнктивы нижнего века был восстановлен за счёт свободного лоскута слизистой внутренней поверхности губы (викрил 6/00). На рану губы наложено 3 направляющих шва (викрил 4/00).

В качестве местной терапии были назначены дексаметазон (dexamethasone 0,1 % S.C. ROMPHARM Company, S.R.L.) по убывающей схеме под контролем ВГД и рестасис (cyclosporin 0,05 %, ALLERGAN SALES, LLC) для постоянного применения. После хирургического лечения пациент был госпитализирован в ГБУЗ «ЛенoblЦентр», где было подобрано системное лечение преднизолоном в начальной дозе 80 мг/сут с последующим снижением по схеме.

Благодаря комплексному лечению, состоящему из хирургической коррекции и адекватно подобранной общей и местной терапий, был достигнут не только косметический, но и функциональный результат.

Таким образом, ПСО — системное аутоиммунное заболевание, протекающее в большинстве случаев с поражением глаз. Своевременная

постановка диагноза ПСО до сих пор остаётся сложной задачей ввиду многообразия клинических проявлений. Заболевание требует ранней диагностики и своевременного лечения для предупреждения инвалидизации пациентов. Лечение должно быть комплексным. Как показывает наш опыт, успех лечения зависит не только от успешно выполненного хирургического лечения, но и от адекватно назначенной общей и местной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23:579-92. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.05.005.
- Bernauer W, Dart JKG, Elder MJ, eds. Cicatrizing conjunctivitis. Basel, Switzerland: Karger; 1997.
- Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol.* 2001;19:703-11. doi: 10.1016/S0738-081X(00)00196-6.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002Mar;138(3):370-9. doi: 10.1001/archderm.138.3.370.
- DaCosta J. Ocular cicatricial pemphigoid masquerading as chronic conjunctivitis: a case report. *Clinical Ophthalmology.* 2012;6:2093-2095. doi: 10.2147/OPHTH.S40319.
- Elder MJ, Lightman S, Dart JK. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1995Mar;79(3):264-6.
- Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:292. doi: 10.1136/bjo.80.4.292.
- Faraj HG, Hoang-Xuan T. Chronic cicatrizing conjunctivitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001Aug;12(4):250-7. doi: 10.1097/00055735-200108000-00003.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:527-663.
- Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1982;89:340-53. doi: 10.1016/S0161-6420(82)34791-0.
- Hardy KM, Perry HO, Pingree GC, Kirby TJ Jr. Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1971;104:467-75. doi: 10.1001/archderm.1971.04000230009002.
- Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, et al. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea.* 1993 Sep;12(5):413-9. doi: 10.1097/00003226-199309000-00008.
- Jabs DA, Anhalt GJ. Cicatricial pemphigoid. In: Provost TT, Farmer ER, eds. Current therapy in dermatology. 2nd ed. Philadelphia: B.C. Decker; 1988. 56-7 pp.
- Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol.* 2011;26(4-5):270-277. doi: 10.3109/08820538.2011.588660.
- Lambiase A, Micera A, Mantelli F, et al. T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Molecular Vision.* 2009;15:1449-1455.
- McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 2004Apr;111(4):796-80. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.07.010.
- Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1981;88:95-100. doi: 10.1016/S0161-6420(81)35069-6.
- Mondino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:453-9. doi: 10.1016/S0002-9394(14)77908-5.
- Messmer EM, Hintschich CR, Partsch K, et al. Ocular cicatricial pemphigoid. Retrospective analysis of risk factors and complications. *Ophthalmologie.* 2000Feb;97(2):113-20. doi: 10.1007/s003470050021.
- Miserochchi E, Baltatzis S, Roque MR. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 2002Jan;109(1):111. doi: 10.1016/S0161-6420(01)00863-6.
- Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Tissue and molecular events in human conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Histol Histopathol.* 2001;16:1203-12.
- Saw VPJ, Offiah I, Dart RJ, et al. Conjunctival Interleukin-13 Expression in Mucous Membrane Pemphigoid and Functional Effects of Interleukin-13 on Conjunctival Fibroblasts *in vitro*. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2406-2415. doi: 10.2353/ajpath.2009.090579.
- Saw VPJ, Schmidt E, Offiah I, et al. Profibrotic phenotype of conjunctival fibroblasts from mucous membrane pemphigoid. *Am J Pathol.* 2011;178(1):187-197. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.013.
- Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucus membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology.* 2004;111:45-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001.

Сведения об авторах

Виталий Витальевич Потёмкин — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. Врач-офтальмолог. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург. E-mail: potem@inbox.ru.

Information about the authors

Vitaly V. Potemkin — PhD, assistant professor. Department of Ophthalmology. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia. Ophthalmologist. City Ophthalmologic Center of Saint Petersburg State Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia. E-mail: potem@inbox.ru.

Сведения об авторах

Ольга Анатольевна Марченко — врач-офтальмолог. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург. E-mail: oamarchenko@yandex.ru.

Елена Владимировна Агеева — клинический ординатор, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ageeva_elena@inbox.ru.

Юлия Ивановна Малахова — клинический ординатор, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: julia_lady_m@mail.ru.

Information about the authors

Olga A. Marchenko — Ophthalmologist. City Ophthalmologic Center of Saint Petersburg State Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oamarchenko@yandex.ru.

Elena V. Ageeva — resident. Department of Ophthalmology. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ageeva_elena@inbox.ru.

Yuliya I. Malakhova — resident. Department of Ophthalmology. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_lady_m@mail.ru.