

Дифференцированные методы лечения истинной пузырчатки

Э. Е. Даниелян, К. Р. Бабаян А. Г. Григорян, Г. В. Наджарян

ЕрГМУ им. М. Гераца, кафедра дерматовенерологии

НМЦ дерматологии и СПИ МЗ РА

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: истинная пузырчатка, глюкокортикостероиды, эффективность лечения

Лечение больных истинной или акантолитической пузырчаткой продолжает оставаться одной из актуальных задач дерматологии. Трудности обусловлены в основном отсутствием подтвержденных данных об этиологии и патогенезе этого тяжелого и нередко встречающегося заболевания. В настоящее время многими исследователями подчеркивается ведущее значение аутоиммунных нарушений в патогенезе истинной пузырчатки вследствие воздействия на организм ряда неблагоприятных факторов: стрессов, обменных нарушений, вирусной инфекции и др. [2, 9, 10]. Основными средствами лечения пузырчатки являются глюкокортикостероиды и их синтетические аналоги, методика применения которых претерпела многочисленные модификации с целью повышения эффективности препаратов и сокращения их побочных действий. Первая работа, посвященная лечению пузырчатки в Республике Армения, опубликована в 1960 г. Г. Д. Тер-Григоряном [11]. В дальнейшем исследования в этой области были продолжены и расширены Э. Е. Даниеляном [4]. В данной работе приводятся результаты анализа клинического материала по лечению больных пузырчаткой, накопленного за последние 10 лет.

Под наблюдением находились больные истинной пузырчаткой (131), госпитализированные в кожном отделении НМЦ дерматологии и СПИ. Некоторые больные поступали в стационар повторно, поэтому число зарегистрированных случаев пузырчатки было 177, что составляло 2,5 % от числа госпитализированных больных. При этом по поводу очередного рецидива или обострения дважды поступало 6, трижды – 4, четыре раза – 3, пять раз – 2 больных.

Первично поступившие пациенты (131) распределялись по годам следующим образом: в 1991 г. – 16, 1992 г. – 11, 1993 г. – 13, 1994 г. – 15, 1995 г. – 19, 1996 г. – 10, 1997 г. – 13, 1998 г. – 12, 1999 г. – 14, 2000 г. – 8 больных; по диагнозу: вульгарная пузырчатка – 116, листовидная – 3, вегетирующая – 2, себо-

рейная – 10 больных. Таким образом, основной формой заболевания была вульгарная пузырчатка, что соответствует данным других авторов [1, 6–8]. Среди больных преобладали женщины – 59,5 % (78), мужчины – 40,5 % (53).

Возраст больных – в пределах от 16 до 84 лет: до 20 лет было 2, 21–30 лет – 5, 31–40 лет – 31, 41–50 лет – 29, 51–60 лет – 24, 61–70 лет – 30, 71 и старше – 10 больных. Давность заболевания – от одного месяца до 15 лет.

Один из дискутируемых в литературе вопросов, касающихся лечения больных пузырчаткой кортикостероидами, – это начальная суточная доза назначаемых препаратов. При распространенном поражении кожи и слизистых некоторые авторы рекомендуют начать лечение вульгарной пузырчатки с ударных доз в пределах 150–180 до 360 мг преднизолона, причем не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях [12, 13].

Мы в своей лечебной практике придерживались рекомендаций А. Л. Машкаллейсона [6], В. Н. Мордовцева и З. Б. Кешиловой [7], Б. А. Беренбейна [2] и др., назначая больным более умеренные начальные дозы глюкокортикостероидных гормонов – от 60–80 до 100–150 мг преднизолона в сутки. При этом учитывали клиническую форму пузырчатки, распространенность поражения, давность заболевания, очередность и тяжесть обострения и общее состояние больных. Анализ полученных данных позволяет присоединиться к мнению Б. А. Беренбейна [2] о том, что 120 мг преднизолона в сутки – это та адекватная максимальная доза препарата, которая часто позволяет получить положительный терапевтический эффект при активном течении генерализованного патологического процесса.

В нашей практике мы основывались на мнении большинства авторов о том, что результаты лечения больных при использовании глюкокортикостероидов зависят от сроков начала применения препаратов и их

доз: чем раньше начато лечение от момента заболевания, чем лучше подобраны дозы кортикостероидных гормонов, тем больше шансов получить длительную ремиссию, а в ряде случаев добиться клинического излечения больных [6, 7, 12].

У 115 из 131 больного нам удалось подобрать начальную адекватную ударную суточную дозу преднизолона. При этом половину дозы назначали перорально, остальную – парентерально. Это позволяло в течение 1–2 недель получить отчетливый терапевтический эффект: прекращение появления новых высыпаний, уменьшение размеров элементов более чем на треть в диаметре, полную эпителизацию эрозий, исчезновение субъективных ощущений больного (покалывание, жжение и др.), отрицательный или слабopоложительный результат параклинических диагностических тестов (симптом Никольского, симптом Asboe-Hansen, феномен “груши”).

У 10 больных в связи с медленным развитием терапевтического эффекта мы заменили часть суточной дозы преднизолона другими гормональными препаратами (дексаметазон, полкортолон, триамцинолон) в дозах, превышающих вышеуказанные на 5–10 мг (в пересчете на преднизолон). Такая тактика замены препаратов заметно активизировала динамику клинического течения в позитивную сторону. У 16 больных пришлось повысить исходную “ударную” дозу препарата на 30–35% и более, т. к. у них в течение недели в клинической картине не наблюдалось существенных положительных сдвигов. Таким образом, начальную “ударную” дозу гормонов, оказавшуюся неадекватной состоянию больного, мы увеличивали не постепенно, а скачкообразно в целях получения удовлетворительного терапевтического эффекта. Вместе с тем ни в одном случае нам не пришлось применять пульс-терапию (однократное внутривенное введение 1000 мг преднизолона), рекомендуемую некоторыми авторами [8, 12, 13]. Обычно больные получали максимальную суточную дозу кортикостероидов в течение 3–6 недель, после чего переходили на перманентное лечение с постепенным снижением суточной дозы вплоть до поддерживающей. При этом оттитровывание последней также представляло ответственную задачу.

Снижение суточной дозы преднизолона начинали с отмены ампулированного препарата, учитывая данные литературы о его менее выраженной терапевтической активности. Весь процесс снижения суточной дозы кортикостероидов, начиная с первоначальной до поддерживающей, мы делили на четыре этапа: а) в самом начале лечения суточную дозу преднизолона снижали в небольших пределах (на 2,5–5 мг), медленно – через 4–5 дней; б) далее темпы снижения ускоряли – через каждые 3–4 дня на 10–15 мг; в) на 3-ем этапе снижение суточной дозы продолжали осторожно: когда суточная доза доходила до 20–30 мг, дальней-

шее снижение проводилось на 2,5–5 мг через большие промежутки времени (1–2 недели и более), установив поддерживающую дозу. На весь процесс снижения и оттитровывания поддерживающей дозы потребовалось от нескольких недель до нескольких месяцев; г) на 4-ом этапе мы попытались сократить уже установленную поддерживающую дозу ориентировочно на четверть таблетки преднизолона один раз в сутки в течение полугода.

Больные, годами находящиеся под наблюдением, получали поддерживающую терапию перманентно. При этом минимальная поддерживающая доза у 3 первичных больных составляла 1,25, у 9–2,5, у 59–5, у 60 – 10–20 мг. У двух больных спустя 5 и 8 лет от начала поддерживающей терапии на фоне полного благополучия препарат был полностью отменен и на протяжении 3–5 лет каких-либо проявлений пузырчатки у них не было выявлено. Очевидно, в этих случаях играл роль ряд факторов: правильная тактика врача в определении начальной дозы стероидов и ее снижения, умелая оттитровка поддерживающей дозы, степень распространенности патологического процесса, полноценное питание, благоприятный социальный фон, регулярное проведение лечебно-оздоровительных мероприятий по укреплению общего состояния больного.

В случаях, когда больные поступали к нам повторно в тяжелом состоянии с явлениями выраженной интоксикации, обусловленной рецидивом или обострением заболевания, нам приходилось назначать дезинтоксикационную терапию и цитостатики, в частности, метотрексат (по 20–30 мг в неделю), который обладает также иммуносупрессивными свойствами. Благодаря вышеуказанному, нам удавалось не только повысить терапевтический эффект кортикостероидов, но и снизить их дозу.

Метотрексат мы применяли также у части первично поступивших в стационар больных пузырчаткой (преимущественно вегетирующая и листовидная формы), создавая благоприятный фон для более успешного снижения ударных доз гормональных препаратов, что позволило уменьшить риск развития тяжелых осложнений. Известно, что цитостатики, в частности метотрексат, также приводят к определенным осложнениям [3, 6–8] (особенно при использовании их таблетированных форм), поэтому суточная доза и время назначения препарата нами строго контролировались: больные периодически обследовались клинически и лабораторно (общий анализ крови, функциональные пробы печени и др.). В условиях стационара или амбулаторно больным назначались также препараты и средства, повышающие биологическую активность организма, а также уменьшающие побочные действия и осложнения от кортикостероидов (витамины, анаболические гормоны, седативные средства, препараты калия и кальция и др.). В то же

время избегали иммуностимулирующих препаратов, способных вызвать обострение заболевания, о чем свидетельствуют данные литературы [5, 8, 10].

В комплексном лечении больных пузырчаткой определенное значение придавалось наружным средствам, способствующим уменьшению болевых ощущений, ускорению темпов эпителизации пораженных участков, предотвращающих присоединение вторичной пиогенной инфекции. В этих целях больным назначали ванны с перманганатом калия, обработку очагов кортикостероидными препаратами в виде аэрозолей, кремов и мазей, а также куриозином (раствор, гель), присыпкой из дерматол, белой глины и др. В течение нескольких дней мокнущие, разрыхленные очаги пузырчатки, обработанные этими порошками, быстро подсыхали, покрывались тонкими корочками, а зловонный запах, свойственный особенно вегетирующей форме заболевания, исчезал, что позволило перейти на мазевую терапию.

При наличии высыпаний на слизистой оболочке полости рта из различных местных средств мы предпочитали использовать куриозин (раствор, гель). Препарат наносили на пораженные участки дважды в день после полоскания рта дезинфицирующими растворами. Наблюдения показали, что эпителизация эрозий на коже, обработанных куриозином (на фоне общей кортикостероидной терапии) отмечалась на 6-7-е сутки, а на слизистой рта – через 1-2 недели.

В период нахождения больных под наблюдением в амбулаторных условиях в целях предотвращения рецидивов заболевания и осложнений, помимо перманентной терапии кортикостероидами, назначали пре-

параты калия и кальция, витамины, регулярно контролировали уровень сахара в крови и моче, определяли артериальное давление, протромбин, микробную флору в кале и др. Одновременно решались вопросы трудоустройства или определения группы инвалидности больных соответственно их физическому состоянию.

Двое из 9 больных с летальных исходом имели т.н. "злокачественную пузырчатку Кароси" с острым течением, быстрой генерализацией высыпаний на коже, вовлечением слизистых оболочек, выраженной интоксикацией; тяжелое общее состояние сопровождалось лихорадкой. Несмотря на своевременно начатую интенсивную терапию, их спасти не удалось, и спустя 3-5 месяцев от начала заболевания они скончались. Основная причина смерти остальных 7 больных – тяжелые осложнения от длительного применения кортикостероидных препаратов. Развитию обострений и осложнений, ухудшению состояния, способствовали такие факторы, как самовольное прекращение больными лечения, развитие "синдрома отмены", необоснованное снижение доз кортикостероидов, нарушения режима, стрессы, неблагоприятная социально-экономическая обстановка, беременность и др.

В заключение следует отметить, что наилучший терапевтический эффект при лечении истинной пузырчатки достигается при комбинации кортикостероидов с цитостатиками. Определенное значение имеют ранние сроки применения препаратов (от момента заболевания) и правильный подбор их доз. После выписки из стационара больные пузырчаткой должны перманентно получать поддерживающие дозы кортикостероидов.

Поступила 28.08.02

Իսկական բշտախտի բուժման փարքերակված մեթոդները

Է.Ե. Դանիելյան, Կ.Ռ. Բաբայան, Ա.Գ. Գրիգորյան, Գ.Վ. Նաջարյան

Իսկական բշտախտով տառապող 131 հիվանդների բուժման արդյունքների ուսումնասիրությամբ 10 տարվա ընթացքում ցույց տվեց, որ լավագույն թերապևտիկ էֆեկտ ստացվում է կորտիկոստերոիդների և ցիտոստատիկ դեղամիջոցների համակցված կիրառման դեպքում:

Առանձնակի նշանակություն ունի դեղերի ճիշտ դեղաչափերի ընտրությունը և նրանց վաղ կիրառումը: Հիվանդանոցից դուրս գրվելուց հետո հիվանդները պետք է շարունակեն ստանալ կորտիկոստերոիդներ պահպանիչ դեղաչափերով:

Differentiated methods of treatment of pemphigus

E. Y. Danielian, K. R. Babayan, H. G. Grigorian, G. V. Nadjarian

The study of treatment results of pemphigus in 131 patients during a 10-year follow up has revealed that the most effective method of treatment is the combination of steroids (mainly prednisolone) with immunosuppressors (methotrexate). The treatment consists of 3 basic steps: daily high doses, gradual lowering of the dose and maintaining therapy.

Treatment results have shown a clinical healing in 2, a steady remission in 35, amelioration with periodic ex-

acerbations in 85, and a lethal outcome in 9 patients. Two patients of the latter had fulminating, malignant form of pemphigus, and in the remaining 7 serious and hard complications of steroid therapy were the causes of death.

The success depended mainly on the early administration of steroids, the right choice of hormones and their maintenance doses.

Литература

1. Бахшиян Э.Р. Высокомагнетизальные магнитные породы при лечении запущенных форм рака шейки матки. Автореф. канд. дисс. Ереван, 1999.
2. Беренбейн Б. А. В кн.: Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю. К. Скрипкина, т. II, М., 1995, с. 247.
3. Беренбейн Б. А. В кн.: Дифференциальная диагностика кожных болезней (руководство для врачей. Под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студницина). М., 1989, с. 172.
4. Даниелян Э. Е. Мат. 43 Отчетной науч. сессии ЕрМИ. Ереван, 1966, с. 71.
5. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. В кн.: Клиническая дерматология. Ереван, 1989, с. 417.
6. Машкиллейсон А. Л. В кн.: Лечение кожных болезней. Под ред. А. Л. Машкиллейсона. М., 1990, с. 373.
7. Мордовцев В. Н., Кешилева З. Б. В кн.: Фармакотерапия в дерматовенерологии. Алма-Ата, 1994, с. 261.
8. Пузырчатка. В справочн.: Кожные и венерические болезни. Под ред. О.Л. Иванова. М., 1997, с. 231.
9. Скрипкин Ю. К., Машкиллейсон А. А., Шарапова Г. Я. В кн.: Кожные и венерические болезни. М., 1997, с. 207.
10. Торсуев Н. А., Шеклаков Н. Д., Романенко В. Н. Буллезные дерматозы. М., 1979.
11. Тер-Григорян Г. Д. Известия АН Арм. ССР, 1960, т. XIII, 6, с. 81.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология, 1998.
13. Schaumburg-Lever J., 1986 (Цит. по В. Н. Мордовцеву).