doi: 10.17116/klinderma2014682-86

Взгляд на проблему специфических дерматозов беременных (часть первая)

Х.М. ХАЧИКЯН[1], Ш.В. КАРАПЕТЯН

Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения, 0025

A view of the problem of pregnancy-specific skin dermatoses. Part I

KH.M. KHACHIKYAN, SH.V. KARAPETYAN

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia, 0025

Иммунологическая и гуморальная перестройка организма в период беременности проявляется физиологическими изменениями кожи, обострением или регрессом не ассоциированных с гестацией хронических дерматозов и развитием ассоциированных с ней (специфические дерматозы беременности). В лекции представлены этиология, патогенез, клинические особенности, диагностика и лечение двух из четырех основных заболеваний последней группы герпеса беременности и полиморфного дерматоза беременности (полиморфная сыпь беременности). Рекомендовано совместное ведение таких больных дерматовенерологом, акушером-гинекологом, а при необходимости — психотерапевтом, педиатром и т.д.

Ключевые слова: *специфические дерматозы беременности, дерматозы, не ассоциированные с беременностью, дерматозы, ассоциированные с беременностью, герпес беременных, полиморфная сыпь беременных.*

Signs of the rearrangement of the humoral immunity in pregnancy include physiological changes in skin, exacerbation or regression of chronic dermatoses unrelated to pregnancy, and development of pregnancy-specific skin dermatoses. We focus on etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of two of the four major diseases belonging to the latter group: herpes simplex virus in pregnancy and polymorphic eruption of pregnancy. Joint management of these patients by a dermatovenereologist and an obstetrician-gynecologist (if needed, a psychotherapist and a pediatrician) is recommended.

Key words: *specific dermatoses of pregnancy, dermatoses unrelated to pregnancy, pregnancy-specific dermatoses, herpes simplex virus in pregnancy, polymorphic eruption of pregnancy.*

Гормональные, иммунные, обменные, сосудистые и иные сдвиги, сопутствующие беременности, могут проявляться физиологическими изменениями кожи, развитием ассоциированных с беременностью (ДАБ) и не ассоциированных с ней дерматозов (ДНБ), специфическими дерматозами беременных и неспецифическими.

Физиологические изменения кожи

Особенно во второй половине беременности под действием гиперэстроген- и гиперпрогестеронемии в базальном слое эпидермиса нарушается пигментообразование, приводя в разных участках кожи (половые органы, область сосков молочных желез, передняя линия живота) к образованию мелазмы, хлоазмы и т.д.

Изменения сосочкового слоя дермы (субэпидермальная часть) проявляются нарушением деятельности пилосебационного комплекса (гиперсеборея, диффузная алопеция, редко — гирсутизм), а изменения в сетчатом слое (надгиподермальная часть) — гипергидрозом, онихолизом. Изменяется также эластичность кожи (стрии беременности), развиваются сосудистые изменения (эритема ладоней, паукообразная ангиома, гемангиомы, варикозный синдром) [1—5].

Не ассоциированные с беременностью дерматозы

С целью предотвращения иммунологического конфликта между матерью и плодом происходят изменения (нарушение баланса физиологически активных веществ, в том числе цитокинов, клеточных, гуморальных и иных факторов и т.д.), в результате которых ДНБ (более 30% всех дерматозов беременности) обостряются, другие, напротив, регрессируют. Например, при доминировании Th_1-иммунного ответа (Th_1-ассоциированные заболевания, например, псориаз) состояние больной улучшается, а после беременности обостряется. При доминировании же Th_2-иммунного ответа (Th_2-ассоциированные за-

© Х.М. Хачикян, Ш.В. Карапетян, 2014

[1]e-mail: xxm666699@mail.ru

болевания, например, герпетиформное импетиго, красная волчанка) состояние больной, напротив, ухудшается, иногда генерализуется [1, 5].

Ассоциированные с беременностью дерматозы

ДАБ обусловлены исключительно беременностью и развиваются только во время гестации и/или в послеродовом периоде. Качество жизни беременных значительно снижается, ограничивается жизнедеятельность (до инвалидизации), ухудшается здоровье, а во многих случаях жизнь плода подвергается значительному риску, следовательно, раннее диагностирование, разработка и контроль современных лечебных подходов, осуществляемых в дородовом и послеродовом периодах, продолжают сохранять свою актуальность (большие трудности возникают особенно в I триместре, до окончания органогенеза). Относительная редкость ДАБ, изменчивость клинической картины, отсутствие специфических тестов диагностики не способствуют надлежащей диагностике и патогенетически обоснованному лечению [2, 3, 6—12].

Исторический обзор

Среди ДАБ первым был описан герпес беременных (ГБ, Дж.Л. Мильтон, 1872), затем пруриго беременных Бенье (Е. Бенье, 1904), который в течение многих лет выполнял роль «спасательного круга»: любое кожное заболевание, кроме ГБ, диагностировалось как пруриго беременных Бенье [13—18].

Позднее, в 1979 г., была описана полиморфная сыпь беременных (ПСБ, син.: токсемическая сыпь беременных, токсическая эритема беременных), затем пруригинозный фолликулит беременных и внутрипеченочный холестаз беременных. Пруриго беременных Бенье, пруригинозный фолликулит беременных и атопический дерматит были объединены в группу «Атопическая сыпь беременных», так как главные клинические и патогистологические признаки их были идентичны [19—25].

Современная классификация специфических дерматозов беременности

В настоящее время в группу специфических дерматозов беременных включены:

1) ГБ (пемфигоид беременных, *pemphigoid gestationis*);

2) ПСБ (*polymorphic eruption of pregnancy*);

3) внутрипеченочный холестаз беременных (*intrahepatic cholestasis of pregnancy*);

4) атопическая сыпь беременных (*atopic eruption of pregnancy*).

Герпес беременных

ГБ (*herpes gestationis*) — редко встречающийся (интенсивный показатель 0,002—0,058) буллезный дерматоз (группа аутоиммунных субэпидермальных буллезных дерматозов), ассоциированный с беременностью. Клиническая характеристика (везикулезно-буллезные элементы), патогистологические особенности (периваскулярный и интерстициальный воспалительный процесс с эозинофильным инфильтратом и вакуольными изменениями) и иммуноморфологическая картина (линейные отложения С3-компонента комплемента и анти-БПАГ-2-IgG-антител, расположенных вдоль дермоэпидермального соединения) ГБ и буллезного пемфигоида примерно идентичны (он называется также пемфигоид беременных, *pemphigoid gestationis*). ГБ наблюдается в течение всей беременности, но чаще всего во II—III триместре и реже в послеродовые дни, и при каждой следующей беременности имеет тенденцию к рецидиву [13—15, 26—30].

Впервые ГБ описан Дж.Л. Мильтоном в 1872 г. [13, 15, 26].

Патогенез. При ГБ мишенью циркулирующих антител (подкласс IgG-1) становятся так называемый тенон-коллагеновый (NC16A) домен (пузырообразование) БПАГ-2 (антиген буллезного пемфигоида-2; гликопротеин гемидесмосом дермоэпидермального соединения базального слоя эпидермиса с молекулярным весом в 180 кD), антигены хорионного и амнионного эпителия плаценты класса MHC-II (экспрессия приводит к аллогенной иммунной реакции с матриксными антигенами плаценты), а также антигены HLA-DR3 и HLA-DR4 [1, 14, 29, 31].

Клиника. В пребуллезном периоде развития ГБ общее состояние больной без видимой причины ухудшается, повышается температура, беспокоит зуд, жжение, боли. Через несколько дней в периумбиликальной области появляются эритематозно-отечные папулы. Процесс быстро распространяется на весь живот, грудь и сгибательные поверхности конечностей (лицо и слизистые оболочки редко поражаются).

В буллезном периоде развития ГБ в клинической картине начинают преобладать герпетиформно расположенные полостные (серозное содержимое со временем становится серозно-геморрагическим, серозно-гнойным), а также эритематозно-отечные и уртикарные элементы, мишенеобразные папулы (в центре преобладают темные, а по периферии — светлые тона; характерен истинный и ложный полиморфизм), которые имитируют такие болезни кожи, как герпетиформный дерматит Дюринга, многоформную экссудативную эритему, буллезный пемфигоид Левера (БПЛ) [13, 16, 29—33].

Течение ГБ — чередование периодов обострения и ремиссии. В последнем триместре беременности состояние больной улучшается (особенно при раннем начале процесса), однако во время родов в 75% случаев снова резко ухудшается. В первые недели после родов или после прерывания беременности клинические манифестации спонтанно ослабе-

вают и повторяются во время каждой последующей беременности (возможны также во время менструального цикла, применения гормональных контрацептивов) [26, 29, 30, 34].

Лабораторная диагностика

Микроскопическое исследование. В сыворотке крови и пузырной жидкости выявляется эозинофилия. В мазках-отпечатках акантолитические клетки Тцанка отсутствуют [33].

Гистологическое исследование. Выраженность патогистологических изменений (периваскулярный и интерстициальный дерматит с эозинофилами и вакуольной дегенерацией) предопределена стадией развития и степенью тяжести болезни.

Пребуллезный период заболевания характеризуется отеком наружного и среднего слоев дермы, периваскулярным воспалительным инфильтратом (лимфоциты, гистиоциты, эозинофилы), а буллезный период — образованием субэпидермальных пузырей (вакуольные изменения в области *lamina lucida* дермоэпидермального соединения) с эозинофильным инфильтратом [27, 29].

Иммуноморфологические методы исследования. При прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) в очаге поражения и перифокально, вдоль дермоэпидермального соединения выявляются линейные отложения С3-компонента комплемента (100%) и IgG-антител против БПАГ-2 (30%) [27, 29, 33, 35].

При непрямой РИФ в сыворотке крови больных выявляются циркулирующие IgG-антитела, уровень которых коррелирует со степенью активности процесса [27, 33, 35].

Дифференциальный диагноз

Субкорнеальный пустулез Снеддона—Уилкинсона (СПСУ), в отличие от ГБ, развивается как у мужчин, так и у женщин. При СПСУ процесс располагается субкорнеально, характерными являются фликтены, спонгиоформные пустулы, субкорнеальные пузыри и пузырьки, тогда как при ГБ процесс располагается субэпидермально и преобладают уртикарные, герпетиформные элементы.

СПСУ патогистологически характеризуется спонгиозом и вакуолизацией, а ГБ — явлениями периваскулярного и интерстициального воспаления с эозинофильным инфильтратом и вакуольной дистрофией [14].

БПЛ в отличие от ГБ развивается у пожилых людей и характеризуется возникновением не только экзантемы, но и энантемы, что при ГБ является исключительным явлением [32].

БПЛ гистологически характеризуется однокамерными субэпидермальными пузырями, а иммунопатологически — наличием циркулирующих IgG-антител к БПАГ-1, БПАГ-2 (соответственно гликопротеины с молекулярной массой в 230 кДа и 180 кДа) и линейным отложениям IgG-антител и C_3-компонента комплемента (при ГБ речь идет только о БПАГ-2) [14, 27, 29].

Лечение

Лечение ГБ симптоматическое и зависит от стадии и тяжести болезни. Оно имеет цель контролировать зуд и препятствовать образованию пузырей.

Если в пребуллезной стадии местного кортикостероидного и антигистаминного лечения обычно бывает достаточно, то при среднетяжелых и тяжелых формах (стадия образования пузырей) системная кортикотерапия становится необходимой (препарат выбора — преднизолон в дозе 0,5—1 мг/кг/сут, что при беременности безопасно). Параллельно с улучшением состояния здоровья беременной доза кортикостероидов снижается, а с целью предотвращения обострения ГБ в конце беременности и во время родов, наоборот, повышается. В литературе [36—41] в качестве альтернативных методов лечения отмечаются также иммуноферезис, иммуноадсорбция, внутривенная иммуноглобулинотерапия (защита организма от апоптоза, индуцированного антителами) и другие методы.

Течение и прогноз

Плод обычно рождается здоровым, однако возможны преждевременные роды или задержка внутриутробного развития плода (обусловлено степенью тяжести болезни, ранним образованием пузырей, в меньшей мере кортикотерапией, как отмечали раньше) [34]. Возможны незначительные изменения на коже ребенка (в результате пассивной передачи антител от матери плоду), в течение нескольких недель самопроизвольно исчезают [27].

Полиморфная сыпь беременных

ПСБ (зудящиеся уртикарные папулы и бляшки, позднее — пруриго беременности, *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*) — доброкачественное воспалительное заболевание, предположительно наследственного генеза (семейный отягощенный анамнез), которое развивается, как правило, в III триместре первой беременности (чаще на 36—39-й неделе) или редко в течение первых 2 нед после родов. Оно характеризуется сильным зудом и возникновением полиморфных элементов на коже живота (эритема, уртикарные, нефолликулярные папулы, пузырьки, бляшки), которые имитируют разные заболевания. После родов ПСБ быстро проходит и в отличие от ГБ при последующих беременностях не повторяется [4, 42—46].

ПСБ после атопической сыпи беременных наиболее часто встречающийся специфический дерматоз (частота заболеваемости 0,5—0,62%) [4, 46, 47].

ПСБ в 1979 г. впервые описал Т. Лоули [48].

Этиология и патогенез

ПСБ полностью не изучены. Возможно, возникновение болезни в конце беременности обусловлено натяжением (максимальное повреждение волокон соединительной ткани, приобретение признаков антигенности, стимуляция иммунного воспаления и т.д.) мышц живота и кожи (соединительнотканные структуры) в этот период [43, 45].

Процесс чаще развивается у полных женщин, при крупном плоде (макросомии) или многоплодной беременности (гормональные факторы). Болезнь с преэклампсией или ГБ не сочетается.

Данных, свидетельствующих об аутоиммунном процессе при ПСБ, нет.

Клиника

ПСБ начинается с кожи живота, преимущественно в области стрий беременности (в отличие от ГБ периумбиликальная зона не поражается) [4, 12, 46]. Возникают зудящие полиморфные морфологические элементы (эритема, уртикарные, нефолликулярные папулы, пузырьки), которые, соединяясь между собой, образуют бляшки [28, 49]. У 50% больных процесс распространяется на другие участки тела и становится более полиморфным (образуются новые пузырьки диаметром 1—2 мм, диффузная, не уртикарная эритема). Явления регрессируют только через 4—6 нед (независимо от родов) [4, 42, 44—46].

Как и во время ГБ, лицо, ладони, подошвы и слизистые оболочки больных не поражаются [45].

Лабораторная диагностика

Гормональные исследования. В сыворотке крови значения хорионгонадотропина и эстрадиола находятся в пределах нормы, а уровень кортизола понижен.

Патогистологическое исследование. Патогистологические изменения не специфичны. В раннем периоде развития заболевания основные изменения наблюдаются в дерме (отек, периваскулярный воспалительный инфильтрат, преимущественно состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов), тогда как в позднем периоде доминируют изменения в эпидермисе (спонгиоз, гиперкератоз, паракератоз).

Иммуноморфологические методы исследования. Результаты прямой РИФ (в области пораженной кожи и перифокально) и непрямой РИФ (в сыворотке крови) отрицательны.

Дифференциальная диагностика

Заболевание необходимо отличать от других дерматозов беременности (уртикарная форма ГБ, ПБ, ВПХБ), также от многоформной экссудативной эритемы [44].

Лечение

Применяются увлажняющие средства, умеренно активные наружные кортикостероидные препараты, примочки, ванны с отваром овсяной соломы и другие. В тяжелых случаях рекомендуются также средства прямого (фексофенадин) и непрямого (гидроксизин — один из первых антигистаминных препаратов с седативным, анксиолитическим, М-холинолитическим и противорвотным действием) антигистаминного действия, системная кортикотерапия (преднизолон в суточной дозе 40—60 мг в течение нескольких дней, с постепенным снижением дозы) и др. [45—47].

Течение и прогноз

Здоровье матери вскоре восстанавливается. Процесс во время следующих беременностей не повторяется. Здоровью плода опасность не угрожает [4, 45, 47].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ambros-Rudolph C.M.* Dermatosis of pregnancy — clues to diagnosis, fetal risk and therapy. Ann dermatol 2011; 23: 3: 265—275.
2. *Ingber A.* Obstetric Dermatology: a Practical Guide 2009; 95—109.
3. *Tunzi M., Gray G.R.* Common Skin Conditions During Pregnancy. Am Fam Phys 2007; 15: 75: 2: 211—218.
4. *Sirikudta W., Silpa-archa N.* Polymorphic eruption of pregnancy presented with targetoid lesions: a report of two cases. Case Rep Dermatol 2013; 5: 2: 138—143.
5. *Roth M.M.* Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. Am J Clin Dermatol 2011; 12: 25—41.
6. *Sachdeva S.* The dermatoses of pregnancy. Indian J Dermatol 2008; 53: 3: 103—105.
7. *Sziray A., Karolyi Z.* Dermatoses of pregnancy. Orv Fetil 2013; 154: 36: 1407—1416.
8. *Lehrhoff S., Pomeranz M.K.* Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. Dermatol Ther 2013; 26: 4: 274—284.
9. *Yakasai I.A., Thomson A.J., Fitzsimons C.* Specific dermatoses of pregnancy:a review. West Afr J Med 2011; 30: 4: 239—244.
10. *Ambros-Rudolph C.M.* The specific dermatoses of pregnancy. Hautarzt 2010; 61: 12: 1014—1020.
11. *Medenica L., Vesic S., Sretenovic-Vukicevic J.* Specific dermatoses of pregnancy-new classification and differential diagnosis. Med Pregl 2008; 61: 11—12: 586—590.
12. *Kroumpouzos G., Cohen L.M.* Specific dermatoses of pregnancy:an evidence-based systematic review. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1083—1092.
13. *Самцов А.В., Белоусова И.Э.* Буллезные дерматозы. СПб 2012.
14. *Хачикян Х.М.* Дифференциальная диагностика буллезных дерматозов. Ереван 2014.
15. *Milton J.L.* The pathology and treatment of diseases of the skin. London 1872.
16. *Mutasim D.F.* Management of autoimmune bullous diseases. Pharmacology and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 859—877.
17. *Besnier E.* Prurigo of pregnancy. In: La pratique dermatologique. Eds. E. Besnier, L. Brocq, L. Jacquet. Paris (France): Masson et Cie 1904; 75.
18. *Costello M.J.* Eruptions of pregnancy. NY State J Med 1941; 41: 849—855.
19. *Nurse D.S.* Prurigo of pregnancy. Austral J Dermatol 1968; 9: 258—267.
20. *Bourne G.* Toxaemic rash of pregnancy. Proc R Soc Med 1962; 55: 462—464.

21. *Holmes R.C., Black M.M., Dann J. et al.* A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. Br J Dermatol 1982; 106: 499—510.
22. *Holmes R.C., Black M.M.* The specific dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 405—412.
23. *Zoberman E., Farmer E.R.* Pruritic folliculitis of pregnancy. Arch Dermatol 1981; 117: 20—22.
24. *Shornick J.K.* Dermatoses of pregnancy. Semin Cutan Med Surg 1998; 17: 172—181.
25. *Ambros-Rudolph C.M., Müllegger R.R., Vaughan-Jones S.A. et al.* The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 395—404.
26. *Amrbos-Rudolph C.M., Shornick J.K.* In: Pregnancy Dermatoses. Eds. J. Bolognia et al. 3rd ed. Dermatology (St Louis): Elsevier Saunders 2012.
27. *Jenkins R.E., Black M.M.* Pemphigoid (herpes) gestationis. In: Obstetric and gynecologic dermatology. 3rd ed. Eds. M.M. Black, C.M. Ambros-Rudolph, L. Edwards, P. Lynch. London 2008.
28. *Jenkins R.E., Hern S., Black M.* Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationes. Clin Exp Dermatol 1999; 24: 255—259.
29. *Mary L. Stevenson, Shoshana Marmon, Hui Tsou et al.* Pemphigoid gestationis. Dermatol Online J 2013; 19: 12: 11.
30. *Zilikens D.* Pemphigoid gestationis: recent advances. JEADV 2003; 17: Suppl: 3: 7.
31. *Lardenoije C.M. et al.* Pemphigoid gestationis. BMJ Case Rep 2011. DOI:10.1136/bcr.01.2010.2623.
32. *Самцов А.В., Клибсон С.К., Подвысоцкая И.И. и др.* Дифференциальная диагностика и лечение больных буллезными дерматозами. Вестн дерматол 1988; 5: 46—49.
33. *Megahed M.* Histopathology of Blistering Diseases. Sprenger 2004; 155—175.
34. *Chi C.C., Wang S.H., Charles-Holmes R. et al.* Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. Br J Dermatol 2009; 160: 1222—1228.
35. *Kasperkiewicz M., Zillikens D., Schmidt E.* Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Autoimmunity 2012; 45: 1: 55—70.
36. *Schaefer C., Spielmann H., Vetter K.* Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit, 7. Auflage. München 2006.
37. *Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.* Drugs in pregnancy and lactation:a reference guide to fetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2008.
38. *Wöhrl S., Geusau A., Karlhofer F. et al.* Pemphigoid gestationis:treatment with immunoapheresis. J Dtsch Dermatol Ges 2003; 1: 126—130.
39. *Westermann L. et al.* Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption. J Dermatol 2012; 39: 168.
40. *Kreuter A. et al.* Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 1027.
41. *Michael D., Grando S.A.* Novel mechanism for therapeutic action of IVIg in autoimmune blistering dermatoses. Curr Dir Autoimmun 2008; 10: 333.
42. *Rudolph C.M., Al-Fares S., Vaughan-Jones S.A. et al.* Polymorphic eruption of pregnancy:clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. Br J Dermatol 2006; 154: 54—60.
43. *Ahmadi S., Powell F.* Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy:current status. Austral J Dermatol 2005; 46: 53—58.
44. *Arich Ingber.* A practical guide. Obstet Dermatol 2009.
45. *Sachdeva S.* The dermatoses of pregnancy. Indian J Dermatol 2008; 53: 103—105.
46. *Buccolo L.S., Viera A.J.* Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy presenting in the postpartum period:a case report. J Reprod Med 2005; 50: 1: 61—63.
47. *Ambros-Rudolph C.M., Black M.M., Edwards L., Lynch P.* Polymorphic eruption of pregnancy. Obstetr Gynecol Dermatol 2008; 49—56.
48. *Lawley T.J. et al.* Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. JAMA 1979; 241: 1696.
49. *Reyes H., Baez M.E., Gonzalez M.C. et al.* Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. J Hepatol 2000; 32: 542—549.