

Ю. В. КОЛОС

**АУТОИММУННЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ
ДЕРМАТОЗЫ**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Ю. В. Колос

АУТОИММУННЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.5-002(075.8)
ББК 55.83я73
К61

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.01.2017 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии Белорусской медицинской академии последипломного образования О. В. Панкратов; канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета А. М. Неровня

Колос, Ю. В.

К61 Аутоиммунные буллезные дерматозы : учеб.-метод. пособие / Ю. В. Колос. – Минск : БГМУ, 2017. – 23 с.

ISBN 978-985-567-675-2.

Приведены сведения о классификации, этиопатогенезе, клинических проявлениях аутоиммунных буллезных дерматозов. Изложены современные подходы к диагностике и лечебная тактика при различных нозологических формах указанных дерматозов.

Предназначено для студентов 4-го курса всех факультетов, 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов по учебной дисциплине «Дерматовенерология».

УДК 616.5-002(075.8)
ББК 55.83я73

ISBN 978-985-567-675-2

© Колос Ю. В., 2017
© УО «Белорусский государственный медицинский университет, 2017

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия. Вопросы, изложенные в настоящем учебно-методическом пособии, рассматриваются при изучении дисциплины «Дерматовенерология» и соответствуют утвержденному плану практических занятий для студентов 4-го курса всех факультетов по теме «Буллезные дерматозы», курса по выбору «Неотложные состояния в дерматовенерологии» для студентов 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов.

Общее время занятий: 6 ч.

Аутоиммунные буллезные дерматозы (АБД) относятся к редкой патологии кожи, однако отличаются тяжестью клинического течения, значительным снижением качества жизни, инвалидизацией пациентов, а в ряде случаев приводят к летальному исходу. В этой связи ранняя диагностика и рациональное лечение имеют принципиальное значение как для прогноза заболевания, так и для снижения частоты побочных эффектов проводимой иммуносупрессивной терапии.

Цель занятия. На основании ранее полученных знаний по иммунологии, патологической анатомии, фармакологии обеспечить теоретическую подготовку студентов по теме АБД.

Задачи занятия. В процессе занятия студент должен:

- сформировать представление об этиопатогенезе акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга;
- усвоить основные клинические проявления акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга;
- овладеть знаниями о современных методах диагностики акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга;
- сформировать представление о современных подходах к терапии акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга.

Требования к исходному уровню знаний. Для усвоения темы занятий студенту необходимо повторить следующие вопросы:

- иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний;
- строение и физиология кожи и ее придатков, слизистой оболочки полости рта, в том числе строение и функции десмосом, базальной мембраны;
- первичные и вторичные морфологические элементы сыпи и принципы ее описания;
- виды и техника проведения биопсии кожи;
- основные патоморфологические изменения в коже;

- методика постановки прямой реакции иммунофлюоресценции (пРИФ) с кожным биоптатом, а также непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) с сывороткой крови;
- фармакокинетика и фармакодинамика системных глюкокортикоидов (ГКС), цитостатиков.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Патогенез аутоиммунных заболеваний.
2. Строение и функции кожи, слизистой оболочки полости рта.
3. Строение и функции десмосом и зоны базальной мембраны. Основные структурные белки десмосом и зоны базальной мембраны.
4. Виды биопсий, используемых в дерматологической практике.
5. Определение понятий «акантолиз», «акантоз», «дискератоз», «паракератоз», «гиперкератоз», «папилломатоз».
6. Методика постановки пРИФ с кожным биоптатом; нРИФ, ИФА с сывороткой крови.
7. Показания, противопоказания к использованию, побочные эффекты системных ГКС.
8. Показания, противопоказания к использованию, побочные эффекты цитостатиков (азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение АБД.
2. Классификация АБД.
3. Основы патогенеза акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга.
4. Клинические проявления акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга.
5. Принципы диагностики акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга.
6. Лечение акантолитической пузырчатки, буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматоза Дюринга.

КЛАССИФИКАЦИЯ

АБД — это гетерогенная группа приобретенных хронических заболеваний аутоиммунной природы, характеризующихся выработкой аутоантител к определенным антигенным структурам кожи и клинически проявляющихся пузырьным синдромом на коже и/или слизистых оболочках.

Наиболее часто в клинической практике используется **классификация АД по МКБ -10:**

L10 Пузырчатка

L10.0 Пузырчатка обыкновенная

L10.1 Пузырчатка вегетирующая

L10.2 Пузырчатка листовидная

L10.3 Пузырчатка бразильская

L10.4 Пузырчатка эритематозная

L10.5 Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами

L10.8 Другие виды пузырчатки

L10.9 Пузырчатка неуточненная

L12 Пемфигоид

L12.0 Буллезный пемфигоид

L12.1 Рубцующий пемфигоид

L12.3 Приобретенный буллезный эпидермолиз

L12.8 Другой пемфигоид

L12.9 Пемфигоид неуточненный

L13 Другие буллезные изменения

L13.0 Дерматит герпетиформный

O26 Медицинская помощь матери в связи с другими состояниями, связанными преимущественно с беременностью

O26.4 Герпес беременных

Наряду с классификацией по МКБ-10 в практике целесообразно использовать **клинико-патогенетическую классификацию**, учитывающую уровень нарушения межклеточных взаимодействий и механизм образования пузыря:

1. Интраэпидермальные АД:

а) вульгарная пузырчатка: вегетирующая пузырчатка;

б) листовидная пузырчатка:

– эритематозная пузырчатка;

– бразильская пузырчатка;

– герпетиформная пузырчатка;

в) лекарственно-индуцированная пузырчатка;

г) паранеопластическая пузырчатка;

д) IgA-ассоциированная пузырчатка.

2. Субэпидермальные АД:

а) буллезный пемфигоид;

б) рубцующий пемфигоид;

в) герпетиформный дерматоз Дюринга;

- г) герпес беременных;
- д) линейный IgA-буллезный дерматоз;
- е) приобретенный буллезный эпидермолиз;
- ж) буллезная форма системной красной волчанки.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время общепризнанной является аутоиммунная теория патогенеза АБД, объясняющая развитие заболевания выработкой аутоантител к определенным антигенным структурам кожи и слизистых оболочек (табл. 1).

Таблица 1

Основные антигены и аутоантитела при различных формах АБД

Заболевание	Аутоантитела	Основные антигены	Локализация антигенов
Вульгарная пузырчатка	IgG	Десмоглеин 3, десмоглеин 1	Десмосомы
Листовидная пузырчатка	IgG	Десмоглеин 1	Десмосомы
Паранеопластическая пузырчатка	IgG	Энвоплакин (основной антиген), десмоглеин 3, десмоглеин 1, BP 230	Десмосомы или полудесмосомы
Буллезный пемфигоид	IgG	BP 180, BP 230	Полудесмосомы
Герпетиформный дерматоз Дюринга	IgA	Тканевая/эпидермальная трансглутаминаза	Верхние слои дермы

В патогенезе *акантолитической пузырчатки* важная роль принадлежит генетической предрасположенности. Показана ассоциация с аллелями главного комплекса гистосовместимости (ГКГ): DRβ1*0402, DQβ1*0302 у представителей европеоидной расы и DQβ1*0503, DRβ1*14, В*1507 у японцев. Активация аутореактивных Т-клеток в периферических лимфоидных органах людей с генетической предрасположенностью, презентация аутоантигенов эпидермиса данным Т-клеткам с участием молекул ГКГ II класса приводит к активизации В-лимфоцитов на выработку аутоантител (IgG, реже IgA).

Аутоантитела при пузырчатке преимущественно направлены против компонентов десмосом: десмоглеина 1 и десмоглеина 3. Данные аутоантитела вызывают разрушение межклеточных контактов (десмосом) — *акантолиз*, что клинически проявляется пузырьным синдромом на слизистых оболочках и/или коже.

Помимо представленной выше классической концепции патогенеза акантолитической пузырчатки, в настоящее время изучается новая концепция, получившая название «аптолиз». В соответствии с ней воздействие

аутоантител к десмоглеинам и другим антигенам поверхности кератиноцитов инициирует процессы апоптоза, что приводит к разрушению внутриклеточных структур, уменьшению объема кератиноцитов, механическому разрыву десмосом и формированию межклеточных щелей и пузырьного синдрома.

Патогенез *буллезного пемфигоида* связан с гуморальным и клеточным ответом, направленным против компонентов базальной мембраны (полудесмосом): антигенов BP180 и BP230.

Установлена генетическая предрасположенность к развитию буллезного пемфигоида. Показана ассоциация с аллелями II класса ГКГ: HLA-DQ β 1*0301, DQ β 1*0302, DR β 1*04, DR β 1*1101.

Среди провоцирующих факторов наиболее значимы: наличие злокачественных опухолей, прием некоторых лекарств (преимущественно тиоловых производных — пенициллина, каптоприла, пенициллина и его дериватов, фуросемида, некоторых цефалоспоринов), инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус 6-го типа, вирусы гепатита В и С, хеликобактерная и токсоплазменная инфекции).

Воздействие провоцирующих факторов у людей с генетической предрасположенностью приводит к нарушению баланса между аутореактивными Т-хелперами и Т-супрессорами либо к активации толл-подобных рецепторов, что стимулирует В-лимфоциты на синтез аутоантител (IgG4, IgG1, IgE). Последние активизируют систему комплемента (IgG1) и вызывают дегрануляцию тучных клеток (IgE), что приводит к миграции эозинофилов и нейтрофилов, освобождению протеолитических ферментов и, в итоге, к повреждению дермоэпидермального соединения и образованию пузырей при буллезном пемфигоиде.

Герпетиформный дерматоз Дюринга является кожным проявлением глютен-чувствительной энтеропатии (глютен — белок злаков, присутствующий в пшенице, ржи, ячмене, а также в гибридах этих зерен).

В патогенезе заболевания важная роль принадлежит генетической предрасположенности. Показана строгая ассоциация с аллелями ГКГ: DQ2 (90 % пациентов), DQ8 (10 % пациентов).

Общепринятая концепция патогенеза дерматоза Дюринга выглядит следующим образом: в процессе пищеварения из глютена выделяется алкоголь-растворимая фракция — глиадин. Глиадин проникает через собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, где дезаминируется тканевой трансглутаминазой 2 (TG2). Дезаминированные пептиды глиадина связываются с молекулами HLA-DQ2 (HLA-DQ8) на дендритных антигенпрезентирующих клетках, которые представляют антиген глиадина Т-хелперам (CD4+) той же специфичности. Т-хелперы вырабатывают Th1-цитокины и активизируют матричные металлопротеиназы, что вызывает повреждение эпителия слизистой, а также стимулируют В-лимфоциты на

выработку IgA (реже IgG) к глиадину; глиадину, сшитому с TG2; собственно TG2; к эпидермальной трансглутаминазе. Циркулирующие анти-TG2 IgA перекрестно реагируют с эпидермальной трансглутаминазой (TG3) с формированием иммунных комплексов. Отложение данных иммунных комплексов в сосочках дермы приводит к повреждению базальной мембраны протеазами и к формированию субэпидермального пузыря.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Вульгарная (обыкновенная) пузырчатка — наиболее тяжелая и распространенная форма акантолитической пузырчатки. До начала широкого применения в клинической практике ГКС данное заболевание в большинстве случаев имело неуклонно прогрессирующее течение и заканчивалось летально вследствие генерализации процесса, массивной потери жидкости и белка, электролитных нарушений, инфекционных осложнений.

Вульгарная пузырчатка обычно манифестирует у пациентов в возрасте 40–60 лет болезненными длительно незаживающими эрозиями на слизистой оболочке полости рта (рис. 1). Также возможно поражение других слизистых оболочек: глотки, пищевода (клинически проявляется дисфагией), гортани (возникает дисфония), конъюнктивы, уретры, шейки матки, слизистой перианальной области. При вовлечении в патологический процесс кожных покровов элементы сыпи представлены вялыми пузырями с серозным или серозно-геморрагическим содержимым на фоне внешне неизменной кожи.



Рис. 1. Эрозии на слизистой полости рта пациентки с вульгарной пузырчаткой

Пузыри могут сливаться между собой либо разрушаться с образованием обширных мокнущих, длительно незаживающих эрозий с полициклическими очертаниями. Излюбленная локализация высыпаний на коже — волосистая часть головы, лицо, грудь, подмышечные впадины, паховая область. Субъективно беспокоит болезненность в местах высыпаний, зуд не характерен. Типично выявление патогномичного симптома Никольско-

го: краевого (при потягивании пинцетом за обрывки покрывки пузыря эпидермис отслаивается за пределы видимой эрозии) и на видимо неизменной коже (при трении здоровой на вид кожи происходит отслойка поверхностных слоев эпидермиса с образованием пузырей или эрозий). Значительно реже удается выявить симптом Асбо-Хансена: увеличение площади пузыря при надавливании на его центральную часть.

Вариантом вульгарной пузырчатки является *вегетирующая пузырчатка*. При этой форме высыпания обычно возникают в кожных складках, около естественных отверстий, на шее, волосистой части головы. Характерное проявление — покрытые сочными вегетациями эрозии с гнойным отделяемым и зловонным запахом, чему способствует присоединение вторичной пиогенной и кандидозной флоры.

В отличие от вульгарной при *листовидной пузырчатке* слизистые поражаются крайне редко. Возникающие на коже поверхностные дряблые пузыри быстро вскрываются, и сыпь представлена в основном гиперемическими пятнами и эрозиями, покрытыми корками. Симптом Никольского положительный. Излюбленная локализация высыпаний — лицо, волосистая часть головы, верхняя часть груди и спины (себорейные участки), однако возможно развитие эксфолиативной эритродермии. Иногда наблюдаются атрофические изменения ногтей.

Эндемичной формой листовидной пузырчатки является *бразильская пузырчатка*. Встречается в Бразилии, Колумбии, Парагвае, Перу, Тунисе и Ливии. По некоторым данным, эндемичный характер заболевания объясняется специфическим генотипом населения. Предполагается, что у таких пациентов отсутствует «защитный» ген Dqw2, который есть у здоровых жителей региона. Возможным фактором риска развития заболевания также являются укусы черной мошки (Simuliidae). По клиническим, гистологическим и иммунологическим проявлениям эта форма не отличается от листовидной пузырчатки.

Эритематозная пузырчатка (синдром Сенира–Ашера) — еще одна разновидность листовидной пузырчатки. Имеет некоторое клиническое сходство с дискоидной красной волчанкой. Высыпания локализуются преимущественно в себорейных зонах и на ранних этапах представлены красными бляшками, покрытыми чешуйками или чешуйко-корками. В области лица высыпания напоминают эритему-бабочку. В очагах или по их периферии периодически появляются характерные мелкие вялые пузыри, после вскрытия которых образуются покрытые корками эрозии. Слизистые в процесс вовлекаются редко. В 80 % случаев в сыворотке крови пациентов обнаруживаются антинуклеарные антитела.

Паранеопластическая пузырчатка сопровождается опухолевые процессы (чаще лимфопрлиферативные опухоли). Для данной формы характерно тяжелое поражение слизистых как полости рта, так и конъюнктивы,

глотки, пищевода, гениталий. Проявления на коже полиморфны и могут иметь признаки вульгарной пузырчатки, многоформной эксудативной эритемы, красного плоского лишая, пемфигоида. Возникновение пузырей на ладонях и подошвах при паранеопластической пузырчатке помогает дифференцировать ее от вульгарной, для которой данный клинический признак не характерен.

Буллезный пемфигоид преимущественно возникает у пациентов в возрасте 60–80 лет. Клиническая картина его весьма вариабельна, особенно в начале заболевания и при атипичном течении дерматоза. В период продрома (небуллезная стадия) у пациентов присутствуют папулезные, экзематозные, уртикарные высыпания, сопровождаемые зудом. Такие элементы могут присутствовать в течение недель или месяцев или же оставаться единственным клиническим проявлением заболевания. В буллезную стадию появляются буллезные и везикулезные элементы, чаще на эритематозном фоне, наряду с уртикарными, папулезными элементами (рис. 2). Пузыри имеют плотную покрывку, серозное или геморрагическое содержимое, могут существовать в течение нескольких дней, после чего вскрываются, оставляя после себя эрозии, которые не имеют тенденции к периферическому росту. Симптом Никольского в большинстве случаев отрицательный. В патологический процесс вовлекается кожа любых участков тела, особенно характерно поражение нижней части живота, бедер, сгибаемой поверхности предплечий. Слизистые вовлекаются в процесс в 10–35 % случаев. Самая частая субъективная жалоба — интенсивный зуд.



Рис. 2. Напряженные пузыри с серозным содержимым на эритематозном фоне на коже бедра у пациентки с буллезным пемфигоидом

Герпетиформный дерматоз Дюринга чаще манифестирует у пациентов в возрасте 25–55 лет. Клиническая картина данного заболевания характеризуется симметричными полиморфными высыпаниями: сгруппированными пузырьками, реже пузырями, папулами, уртикарными и эритема-

тозными элементами, которые в последующем эволюционируют в эрозии, корочки, эксфолиации. Излюбленная локализация высыпаний — разгибательные поверхности конечностей, особенно область локтевых и коленных суставов, плечи, ягодицы, крестцовая область, лицо. Слизистые оболочки вовлекаются в процесс редко. Субъективно характерен зуд различной интенсивности, а также ощущение жжения и покалывания, зачастую предшествующие высыпаниям.

Герпетиформный дерматоз Дюринга является кожным проявлением глютенной энтеропатии, которая клинически манифестирует только в 10–20 % случаев в виде диареи, боли в животе и синдрома мальабсорбции с нарушением обмена веществ. В детском возрасте дерматоз Дюринга часто бывает проявлением целиакии.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Помимо описанных выше клинических проявлений АБД, для верификации диагноза принципиальное значение имеют результаты лабораторных методов, особенно иммунологических тестов.

Одним из самых простых лабораторных тестов является цитологическое исследование (метод Тцанка), которое основано на обнаружении акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий или в содержимом пузырей, характерных для акантолитической пузырчатки. Акантолитические клетки представляют собой патологически измененные клетки шиповатого слоя, отличающиеся от нормальных меньшими размерами, округлой формой, крупным, интенсивно окрашенным ядром, занимающим почти всю клетку, неоднородным окрашиванием цитоплазмы (интенсивно синий цвет по периферии клетки и светло-голубой вокруг ядра).

Метод Тцанка достаточно прост, однако неспецифичен: акантолитические клетки могут обнаруживаться и при других пузырных дерматозах (хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли, фолликулярный дискератоз Дарье, синдром стафилококковой обожженной кожи, герпес). Поэтому постановка диагноза пузырчатки на основании обнаружения акантолитических клеток неправомерна, и положительные результаты теста Тцанка имеют лишь ориентировочное значение.

Традиционное патоморфологическое исследование с окраской парафинового среза гематоксилин-эозином позволяет провести дифференциальную диагностику между различными группами буллезных дерматозов. Для гистологического подтверждения диагноза проводят панчбиопсию мелкого свежего (до 24 ч) пузыря целиком или захватывают периферию крупного пузыря на границе со здоровой кожей.

Гистологическими признаками вульгарной пузырчатки являются внутриэпидермальные, преимущественно надбазальные пузыри. Акантолиз

выражен, обычно, в супрабазальных слоях, с частым вовлечением придатков кожи. В содержимом пузыря обнаруживаются акантолитические клетки, фибрин, эозинофилы. В дерме определяется периваскулярная лимфоцитарно-моцитарная инфильтрация с большим количеством эозинофилов.

При *вегетирующей пузырьчатке*, помимо указанных выше признаков, присутствует папилломатоз, акантоз в зоне вегетаций, эозинофильные внутриэпидермальные абсцессы.

При *листовидной пузырьчатке* формируются внутриэпидермальные субкорнеальные или корнеальные пузыри. Акантолиз происходит более поверхностно, в зернистом слое или под ним. В дерме наблюдается периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов.

При *паранеопластической пузырьчатке* определяется внутриэпидермальные, преимущественно надбазальные пузыри. Акантолиз выражен в супрабазальных слоях. В содержимом пузыря, помимо акантолитических клеток, определяются дискератотические кератиноциты. Имеется базальная вакуолизация кератиноцитов. В дерме присутствует периваскулярная полиморфная инфильтрация.

Гистологическим признаком буллезного пемфигоида является субэпидермальный пузырь, крышка которого представлена базальным слоем клеток с неповрежденными межклеточными мостиками. Признаки акантолиза отсутствуют. В содержимом пузыря определяются эозинофилы, нейтрофилы, фибрин. В дерме присутствует интерстициальная и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с примесью преимущественно эозинофилов, в меньшей степени — нейтрофилов.

При **дерматозе Дюринга** определяется субэпидермальный пузырь, содержащий нейтрофилы с примесью эозинофилов, фибрин. По периферии субэпидермальных пузырей определяются папиллярные микроабсцессы. В дерме наблюдается интерстициальная и периваскулярная круглоклеточная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов.

Наиболее специфичными лабораторными методами диагностики АБД являются иммунологические тесты, позволяющие обнаружить аутоантитела различных классов, направленные против определенных антигенных структур кожи (см. табл. 1).

Данные аутоантитела, фиксированные в коже пациента, могут быть обнаружены с помощью иммуногистохимического метода — **пРИФ** с криосрезами кожи пациента. пРИФ является методом «золотого стандарта» диагностики АБД. Криосрезы из нефиксированного в формалине биоптата кожи пациента (панч-биопсия) готовят на криотоме, затем обрабатывают по специальной методике люминесцирующей сывороткой против IgG или IgA человека и исследуют в люминесцентном микроскопе. Возможные результаты пРИФ при различных нозологических формах АБД представлены в табл. 2.

Результаты нРИФ при различных формах аутоиммунных буллезных дерматозов

Нозологическая форма	Результат нРИФ
Вульгарная пузырчатка	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпидермиса (преимущественно шиповатый и базальный слой)
Листовидная пузырчатка	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпидермиса (преимущественно зернистый слой)
Паранеопластическая пузырчатка	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпидермиса и в зоне базальной мембраны
Буллезный пемфигоид	Линейное отложение IgG и компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны
Герпетиформный дерматоз Дюринга	Гранулярное отложение IgA на вершущке сосочков дермы

Серологические методы диагностики: нРИФ и такие высокочувствительные и специфичные тесты, как ИФА (ELISA), иммуноблоттинг, иммунопреципитация — выявляют циркулирующие в крови аутоантитела.

При проведении нРИФ готовый антигенный субстрат инкубируют с исследуемой сывороткой, затем обрабатывают люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов человека и изучают в люминесцентном микроскопе, верифицируя нозологическую форму по локализации и характеру специфического свечения на определенном субстрате. Возможные результаты нРИФ при различных нозологических формах АД, а также предпочтительные антигенные субстраты представлены в табл. 3.

Результаты нРИФ при различных формах аутоиммунных буллезных дерматозов

Нозологическая форма	Предпочтительный субстрат	Результат нРИФ
Вульгарная пузырчатка	Пищевод обезьяны	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпителия (преимущественно супрабазальные слои)
Листовидная пузырчатка	Пищевод обезьяны	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпителия (преимущественно субкорнеальные слои)
Паранеопластическая пузырчатка	Мочевой пузырь крысы	Отложение IgG в межклеточном пространстве эпителия и в зоне базальной мембраны
Буллезный пемфигоид	Пищевод обезьяны	Линейное отложение IgG вдоль базальной мембраны
Герпетиформный дерматоз Дюринга	Печень обезьяны	Нитевидные отложения IgA в интралобулярных синусах

При постановке ИФА планшеты с лунками и нанесенными рекомбинантными антигенами инкубируют с исследуемой сывороткой, после чего добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку, меченную ферментом, затем субстрат. Результаты учитывают по изменению цвета субстрата.

Молекулярный спектр антител при различных нозологических формах АБД, выявляемый с помощью ИФА, представлен в табл. 4.

Таблица 4

Результаты ИФА при различных формах аутоиммунных буллезных дерматозов

Анти-ти-тела	Антигены	Нозологическая форма				
		Вульгарная (вегетирующая) пузырьчатка	Листо-видная пузырьчатка	Паранеопластическая пузырьчатка	Буллезный пемфигоид	Дерматоз Дюринга
IgG	Десмоглеин 3	+	–	+	–	–
IgG	Десмоглеин 1	+	+	+	–	–
IgG	BP 180	–	–	–	+	–
IgG	BP 230	–	–	+	+	–
IgG	Энвоплакин	–	–	+	–	–
IgA	Тканевая трансглутаминаза	–	–	–	–	+
IgA	Дезаминированные пептиды гиадина	–	–	–	–	+

Современные серологические методы (нРИФ и особенно ИФА с рекомбинантными антигенами) позволяют установить диагноз АБД на основании полученного спектра аутоантител и могут быть не только дополнением, но в ряде случаев альтернативой инвазивным методам диагностики (пРИФ).

В целом, постановка диагноза АБД должна базироваться на совокупности клинико-анамнестических, цитологических, патоморфологических, иммунологических критериев (обнаружении специфических аутоантител), при решающем значении последних.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение АБД направлено на подавление проявлений аутоиммунного процесса с помощью иммуносупрессивных лекарственных средств, а также профилактику и коррекцию побочных эффектов их применения.

Первая линия системной терапии **акантолитической пузырьчатки** включает применение ГКС со стартовой дозы 1–2 мг/кг/сут по преднизолону с последующим очень медленным в течение нескольких лет снижением дозы до поддерживающей по мере достижения клинического эффекта. Поддерживающая доза — это доза ≤ 10 мг/сутки по преднизолону, обеспечивающая отсутствие клинических проявлений заболевания или появление единичных элементов, самостоятельно заживающих в течение недели. Поддерживающую дозу пациентам приходится применять практически пожизненно.

Вторая линия терапии назначается при отсутствии ответа на терапию первой линии. При этом дополнительно к ГКС назначаются цитостатики (азатиоприн 1–3 мг/кг/сут; микофенолата мофетил 1–2 г/сут; циклофосфамид 1–3 мг/кг/сут; циклоспорин А 2,5–5 мг/кг/сут; метотрексат 7,5–20 мг/нед.).

Третья линия терапии назначается при отсутствии ответа на терапию второй линии. При этом может использоваться внутривенный иммуноглобулин 400 мг/кг/сут в течение 5 суток. Цикл повторяется каждые 3 недели до достижения контроля над заболеванием. Также применяются плазмаферез в сочетании с терапией второй линии или моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов — ритуксимаб 375 мг/м² в/венно 1 раз в неделю 4 недели.

Дополнительно по показаниям (для профилактики и лечения побочных эффектов системной терапии) назначаются препараты калия и магния, препараты кальция и бисфосфонаты (для профилактики и лечения остеопороза), антигипертензивные лекарственные средства, противоязвенные средства, антибиотики, препараты для лечения сахарного диабета, анаболические стероиды (раствор 5%-ный нандролон деканоата 1 мл в/мышечно 1 раз в 3–4 недели).

Первая линия лечения легких форм **буллезного пемфигоида** включает ГКС для системного применения в дозе 0,5 мг/кг/сут по преднизолону в монотерапии либо в сочетании с ГКС для наружного применения IV класса активности (0,05%-ная мазь клобетазол) на пораженную кожу 2 раза/сут. Для легких форм допускается монотерапия клобетазолом на пораженную кожу 2 раза/сут.

Вторая линия терапии буллезного пемфигоида предполагает увеличение дозы системных ГКС до 1 мг/кг/сут по преднизолону в монотерапии либо в сочетании с клобетазолом на пораженную кожу 2 раза/сут. Также возможно использование дапсона 50–200 мг/сут или цитостатиков (чаще дополнительно к ГКС): азатиоприна 1–2,5 мг/кг/сут; метотрексата 5–15 мг/нед.

Третья линия терапии назначается при отсутствии ответа на терапию второй линии. При этом могут использоваться цитостатики (микофенолата мофетил 1–2 г/сут, циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут), внутривенный иммуноглобулин, моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), плазмаферез.

Терапия **герпетического дерматоза Дюринга** основана на применении безглютенной диеты. До достижения эффекта от диеты назначаются сульфоновые лекарственные средства (дапсон 50–200 мг/сут, сульфасалазин 1–2 г/сут). Дополнительно по показаниям с целью коррекции зуда используют антигистаминные средства (цетиризин, лоратадин, левоцетиризин, дезлоратадин и др.).

Топическая терапия АБД включает антисептики и антибиотики для наружного применения, ГКС для наружного применения III–IV класса активности, топические ингибиторы кальциневрина (1%-ный крем пимекролимус). При вегетирующей пузырьчатке возможно введение суспензии триамцинолона ацетонида в зону вегетаций (суспензия 40 мг/мл, разведенная в 1–2 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, 1 раз в 2 недели).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Пациентка А. 60 лет поступила в стационар с жалобами на высыпания на слизистой полости рта, болезненность во рту при приеме пищи. *Из анамнеза:* около 4 месяцев назад впервые появилось воспаление десен, лечилась у стоматологов — без эффекта. В течение последнего месяца начали появляться незаживающие эрозии на слизистой щек, глотки. *Местный статус:* на слизистой оболочке правой и левой щеки, десен — эрозии до 1,5 см в диаметре без выраженного перифокального воспаления, покрытые белым налетом.

1. Какой диагноз вы предполагаете?
2. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику?
3. Какие клинические и лабораторные методы вы будете использовать для верификации диагноза?
4. Назначьте план лечения.

Задача 2. Пациент М. 86 лет обратился к доктору с жалобами на высыпания на коже верхних конечностей, выраженный зуд. *Из анамнеза:* болеет на протяжении последних 3 месяцев, в течение которых периодически на коже туловища, конечностей появлялись волдыри, напряженные зудящие пузыри до 1,5–2 см в диаметре с серозным содержимым. Сыпь разрешалась самостоятельно. *Местный статус* на момент осмотра: патологический процесс локализован на сгибательной поверхности предплечий, внутренней поверхности бедер. Представлен напряженными пузырями до 2–2,5 см в диаметре с серозным и серозно-геморрагическим содержимым на эритематозном фоне, экскориациями, корками. Слизистая рта интактна.

1. Какой диагноз вы предполагаете?
2. Определите план обследования и лечения пациента.

Задача 3. Пациент Л. 26 лет поступил в стационар с жалобами на высыпания на коже. *Из анамнеза:* на протяжении последних двух месяцев начал отмечать легкую травматизацию кожи в области груди, спины. *Местный статус:* патологический процесс локализован на коже груди, межлопаточной области, на волосистой части головы. Представлен очага-

ми эритемы, чешуйко-корками, эрозиями, покрытыми слоистыми корками. Слизистая полости рта интактна.

1. Какой диагноз вы предполагаете?
2. Проведите дифференциальную диагностику с другими заболеваниями.
3. Определите план обследования и лечения пациента.

Задача 4. Пациент Т. 40 лет поступил в стационар с жалобами на высыпания на коже, зуд, жжение. Болеет в течение последних 2 недель. *Местный статус:* патологический процесс локализован в пояснично-крестцовой области, на разгибательной поверхности предплечий. Представлен сгруппированными папулами, везикулами, серозно-геморрагическими корками, эксфолиациями.

1. Какой диагноз вы предполагаете?
2. Определите план обследования и лечения пациента.
3. Дайте конкретные рекомендации пациенту по питанию.

Задача 5. Пациент Б., возраст 2 года, поступил в стационар с жалобами на высыпания на коже, зуд, расстройство пищеварения, потерю массы тела. Болеет на протяжении последнего года. *Местный статус:* патологический процесс локализован в области локтевых и коленных суставов, на ягодицах. Представлен сгруппированными везикулами, папулами, геморрагическими корками, эксфолиациями.

1. Какой диагноз вы предполагаете?
2. Определите план обследования и лечения пациента.

ТЕСТЫ

1. Патогномоничный клинический симптом при акантолитической пузырчатке:

- а) симптом кровяной росы;
- б) симптом облатки;
- в) симптом Никольского;
- г) симптом дамского каблучка.

2. Клинические формы акантолитической пузырчатки:

- | | |
|------------------|-------------------------|
| а) обыкновенная; | г) паранеопластическая; |
| б) листовидная; | д) IgM-ассоциированная; |
| в) полиморфная; | е) вегетирующая. |

3. Основные методы верификации диагноза акантолитической пузырчатки:

- | | |
|--------------------------|-----------------------------|
| а) клинический осмотр; | г) ПРИФ с кожным биоптатом; |
| б) метод Тцанка; | д) нРИФ с сывороткой крови; |
| в) банальная гистология; | е) ИФА с сывороткой крови. |

4. Для вульгарной пузырчатки характерно наличие антител IgG (серологические маркеры):

- а) к десмоглеину 1;
- б) антигену ВР 180;
- в) тканевой трансглутаминазе;
- г) десмоглеину 3;
- д) дезаминированным пептидам глиадина;
- е) антигену ВР 230;
- ж) энвоплакину.

5. Для листовидной пузырчатки характерно наличие антител IgG (серологические маркеры):

- а) к десмоглеину 1;
- б) антигену ВР 180;
- в) тканевой трансглутаминазе;
- г) десмоглеину 3;
- д) дезаминированным пептидам глиадина;
- е) антигену ВР 230;
- ж) энвоплакину.

6. Основной серологический маркер паранеопластической пузырчатки:

- а) антитела IgG к десмоглеину 1;
- б) антитела IgG к антигену ВР 180;
- в) антитела IgG к тканевой трансглутаминазе;
- г) антитела IgG к десмоглеину 3;
- д) антитела IgG к дезаминированным пептидам глиадина;
- е) антитела IgG к антигену ВР 230;
- ж) антитела IgG к энвоплакину.

7. Иммуногистохимические признаки акантолитической пузырчатки:

- а) линейные отложения IgG вдоль базальной мембраны;
- б) линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны;
- в) гранулярные отложения IgG в области сосочков дермы;
- г) гранулярные отложения IgA в области сосочков дермы;
- д) линейные отложения компонента С3 вдоль базальной мембраны;
- е) свечение IgG в межклеточных пространствах эпидермиса.

8. Предпочтительный субстрат для проведения нРИФ при паранеопластической пузырчатке:

- а) печень обезьяны;
- б) мочевого пузыря крысы;
- в) пищевод обезьяны;
- г) клетки HeLa.

9. Основные лекарственные средства для лечения акантолитической пузырчатки:

- а) преднизолон;
- б) дексаметазон;

- в) дапсон;
- г) супрастин;
- д) циклофосфамид;
- е) азатиоприн;
- ж) ацикловир;
- з) метотрексат.

10. Минимальная стартовая доза системных ГКС при акантолитической пузырчатке:

- а) 0,5 мг/кг;
- б) 1 мкг/кг;
- в) 3 мг/кг;
- г) 1 мг/кг;
- д) 1,5 мг/кг.

11. Основные методы верификации диагноза буллезного пемфигоида:

- а) клинический осмотр;
- б) цитологический метод;
- в) банальная гистология;
- г) ИФА с сывороткой крови;
- д) пРИФ с кожным биоптатом;
- е) нРИФ с сывороткой крови.

12. Для буллезного пемфигоида характерно наличие антител IgG (серологические маркеры):

- а) к десмоглеину 1;
- б) антигену ВР 180;
- в) тканевой трансглутаминазе;
- г) десмоглеину 3;
- д) дезаминированным пептидам глиадина;
- е) антигену ВР 230;
- ж) энвоплакину.

13. Иммуногистохимические признаки буллезного пемфигоида:

- а) линейные отложения IgG вдоль базальной мембраны;
- б) линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны;
- в) гранулярные отложения IgG в области сосочков дермы;
- г) гранулярные отложения IgA в области сосочков дермы;
- д) линейные отложения компонента С3 вдоль базальной мембраны;
- е) свечение IgG в межклеточных пространствах эпидермиса.

14. Предпочтительный субстрат для проведения нРИФ при буллезном пемфигоиде:

- а) печень обезьяны;
- б) мочевого пузыря крысы;
- в) пищевод обезьяны;
- г) клетки HeLa.

15. Основные лекарственные средства для лечения буллезного пемфигоида:

- а) преднизолон;

- б) дексаметазон;
- в) дапсон;
- г) супрастин;
- д) циклофосфамид;
- е) азатиоприн;
- ж) ацикловир;
- з) метотрексат.

16. Минимальная стартовая доза системных ГКС при буллезном пемфигоиде:

- а) 0,5 мг/кг;
- б) 1 мкг/кг;
- в) 3 мг/кг;
- г) 1 мг/кг;
- д) 1,5 мг/кг.

17. Для герпетиформного дерматоза Дюринга характерно наличие антител IgA (серологические маркеры):

- а) десмоглеину 1;
- б) антигену ВР 180;
- в) тканевой трансглутаминазе;
- г) десмоглеину 3;
- д) дезаминированным пептидам глиаина;
- е) антигену ВР 230;
- ж) энвоплакину.

18. Иммуногистохимические признаки герпетиформного дерматоза Дюринга:

- а) линейные отложения IgG вдоль базальной мембраны;
- б) линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны;
- в) гранулярные отложения IgG в области сосочков дермы;
- г) гранулярные отложения IgA в области сосочков дермы;
- д) линейные отложения компонента С3 вдоль базальной мембраны;
- е) свечение IgG в межклеточных пространствах эпидермиса.

19. Предпочтительный субстрат для проведения нРИФ при герпетиформном дерматозе Дюринга:

- а) печень обезьяны;
- б) мочевого пузыря крысы;
- в) пищевод обезьяны;
- г) клетки HeLa.

20. Лечение герпетиформного дерматоза Дюринга основано на применении:

- а) системных ГКС;
- б) местных ГКС;
- в) дапсона;
- г) безглютеновой диеты.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Адаскевич, В. П.* Кожные и венерические болезни / В. П. Адаскевич, В. М. Козин. М. : Мед. лит., 2013. 678 с.
2. *Кожные и венерические болезни* / под ред. О. Л. Иванова. М. : Медицина, 2010. 480 с.

Дополнительная

3. *Махнева, Н. В.* Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов : пособие для врачей / Н. В. Махнева, Л. В. Белецкая. М. : Акад. Естествознания, 2010. 46 с.
4. *Bologna Dermatology* : 2 Vol. set / J. L. Bologna [et al.] ; eds : J. L. Bologna, J. L. Jorizzo, R. P. Rapini. 2nd ed. Elsevier Limited, 2008. 2500 p.
5. *Fitzpatric's Dermatology in General Medicine* : 2 Vol. set / K. Wolff [et al.] ; eds : K. Wolff [et al.]. 7th ed. NY : McGraw-Hill Professional, 2007. 2402 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	4
Классификация	5
Этиопатогенез	7
Клинико-анамнестические признаки	9
Лабораторная диагностика	12
Лечение.....	15
Самоконтроль усвоения темы.....	17
Литература	22

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Учебное издание

Колос Юлия Викторовна

АУТОИММУННЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. М. Лукьянов
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 17.02.17 . Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39 . Уч.-изд. л. 0,97. Тираж 99 экз. Заказ 95.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.