

Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз

В. И. Альбанова, М. А. Нефедова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре представлены современные представления об аутоиммунных буллезных дерматозах (пемфигоидной группе): герпетиформном дерматите Дюринга, буллезном пемфигоиде, рубцующем пемфигоиде, пемфигоиде беременных, линейном IgA дерматозе и приобретенном буллезном эпидермолизе. Освещены патогенез, клинические проявления и современные методы диагностики заболеваний. Особое внимание уделено диагностике приобретенного буллезного эпидермолиза, в которой ведущая роль принадлежит реакции иммунофлуоресценции. Показано патогенетическое сходство буллезного пемфигоида, линейного IgA дерматоза, рубцующего пемфигоида и пемфигоида беременных, что позволяет расценивать их как разновидности единого патологического процесса.

Ключевые слова: **аутоиммунные буллезные дерматозы, пемфигоидная группа, герпетиформный дерматит, буллезный пемфигоид, рубцующий пемфигоид, пемфигоид беременных, герпес беременных, линейный IgA дерматоз, приобретенный буллезный эпидермолиз, диагностика, дифференциальный диагноз, гистологическое исследование, реакция иммунофлуоресценции.**

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 10—20.

Autoimmune bullous dermatoses. Differential diagnosis

V. I. Al'banova, M. A. Nefedova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The review presents modern ideas concerning autoimmune bullous dermatoses (pemphigoid group): Dühring disease, bullous pemphigoid, cicatrizing pemphigus, pemphigoid gestationis, linear IgA bullous dermatosis and acquired bullous epidermolysis. Pathogenesis, clinical manifestations and modern methods of disease diagnostics are reported. Particular attention is paid to the diagnosis of acquired bullous epidermolysis, in which the leading role belongs to the reaction of immunofluorescence. The pathogenetic similarity between bullous pemphigoid, linear IgA dermatosis, cicatrizing pemphigoid and pemphigoid gestationis is shown, which allows us to regard them as a variety of a single pathological process.

Key words: **autoimmune bullous dermatoses, pemphigoid group, Dühring disease, bullous pemphigoid, cicatrizing pemphigus, pemphigoid gestationis, herpes hestationis, linear IgA bullous dermatosis, acquired bullous epidermolysis, diagnostics, differential diagnosis, histologic study, reaction of immunofluorescence.**

Corresponding author: albanova@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 10—20.

■ Аутоиммунные буллезные дерматозы (пемфигоидная группа) — несколько видов кожных заболеваний, при которых потеря адгезии между эпидермисом и дермой влечет за собой образование пузырей. «Пемфигоидный» — буквально значит «подобный вульгарной пузырчатке», но клиническое сходство состоит только в том, что при всех заболеваниях пемфигоидной группы, как и при истинной пузырчатке, образуются пузыри, а патогенетическое — в том, что, как и пузырчатка, это аутоиммунные заболевания. Поскольку аутоантитела образуются к структурным белкам дермо-эпидермального соединения, пузыри при пемфигоидных дерматозах всегда субэпителиальные, что принципиально отличает их от пузырей при пузырчатке.

К пемфигоидной группе аутоиммунных буллезных дерматозов относятся шесть заболеваний: герпетиформный дерматит Дюринга (по МКБ-10 L13.0), буллезный пемфигоид (L12.0), рубцующий пемфигоид (L12.1), пемфигоид беременных, или герпес беременных (O26.4), линейный IgA дерматоз (L12.8) и приобретенный буллезный эпидермолиз (L12.3) [1—3].

Герпетиформный дерматит (ГД) описал американский дерматолог Луис Адольфус Дюринг (1845—1913) в 1877 г. В настоящее время заболевание рассматривается как кожная форма целиакии (глютеновой энтеропатии) [4]. ГД характеризуется хроническим рецидивирующим течением, наличием зудящих полиморфных высыпаний, типичной, но не патогномоничной гистологической картиной и типичными иммуноморфологическими признаками. Целиакия — хроническое, чаще врожденное заболевание, при котором не происходит расщепления глютена (клейковины) из-за отсутствия глиадиноминопептидазы или других ферментов. Из-за дефекта фермента глиадиноминопептидазы в кишечнике глютен преобразуется в глиадин, который всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки. В клетках слизистой оболочки тонкой кишки глиадин дезаминируется тканевой трансглутаминазой (tTG), дезаминированные пептиды глиадина распознаются иммунной системой, В-лимфоциты вырабатывают IgA антитела к тканевой трансглутаминазе, поступающие через кровь в кожу. Антитела в коже связываются с эпидермальной тканевой трансглутаминазой (eTG) — ферментом, вовлеченным в формирование клеточной мембраны во время дифференцировки кератиноцитов. Отложение иммунных комплексов в сосочках дермы стимулирует хемотаксис нейтрофилов, которые вызывают протеолитическое расщепление базальной мембраны на уровне светлой пластинки, приводящее к формированию субэпидермальных пузырей [4].

ГД у взрослых обычно развивается в возрасте 40—50 лет, статистика заболеваемости в разных странах свидетельствует о неодинаковой частоте ГД — 11:100 000, что составляло 1/5 часть больных с це-

лиакией (Шотландия) [5], 19,6:100 000 (Швеция) [6], 75,3:100 000 (Финляндия), что составляло 1/8 часть больных целиакией [7], 0,8:100 000 (Российская Федерация) [8].

Высыпания при ГД полиморфны — эритема, волдыри, папулы, пузыри располагаются симметрично, часто группируются. Их преимущественная локализация — разгибательные поверхности плеч, колени, локти, ягодицы, крестец, шея, лицо, волосистая часть головы. Пузыри с плотной покрывкой располагаются на фоне эритемы, быстро вскрываются и поэтому редко видны при осмотре, наблюдается поствоспалительная дисхромия. При ГД крайне редко поражаются слизистые оболочки. Появлению высыпаний предшествуют зуд и жжение [8—10].

Некожные поражения при ГД соответствуют симптомам целиакии [11]. Их можно разделить на три группы: связанные с нарушением работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея до 6 раз в сутки, которую часто сменяют запоры, много каловых масс с включениями непереваренной еды, метеоризм, урчание в животе, боли в области пупка схваткообразного характера, начинающиеся и проходящие спустя несколько часов после еды, тошнота и рвотные позывы, в редких случаях кишечное кровотечение), симптомы нарушения абсорбции пищи (потеря массы тела, обезвоживание — сухость кожи и слизистых, ранние морщины, быстрая утомляемость, ощущение «ватных» мышц, анемия, ухудшение состояния зубов, ногтей и волос, из-за недостатка витамина D — слабость, нервозность, ухудшение зрения, боли в костях, нарушение сна) и аутоиммунные проявления в виде болей в мышцах и суставах. Повышенное содержание в крови эозинофилов (до 10%) и наличие их в пузырной жидкости может помочь в диагностике.

Дифференциальный диагноз проводится с линейным IgA дерматозом, буллезным пемфигоидом (БП), экземой, узловатой почесухой, крапивницей, полиморфной эритемой [12].

При гистологическом исследовании кожи типичные микроскопические признаки ГД обнаруживаются лишь в эритематозных элементах и заключаются в скоплении преимущественно нейтрофильных (с примесью иногда значительного количества эозинофильных) гранулоцитов в области верхушек сосочков дермы с формированием так называемых микроабсцессов и некротическими изменениями ткани сосочков с формированием субэпидермальных щелей (рис. 1а) [13, 14]. При этом межпапиллярные эпидермальные выросты сохраняют связь с дермой, в связи с чем при расширении субэпидермальных щелей в области сосочков формируется картина многокамерного пузыря [15]. По данным литературы, в 35—40% случаев наблюдаются нетипичные для ГД гистологические изменения [16]. Это может быть связано со взятием биопсийного материала из участка уже сформированного

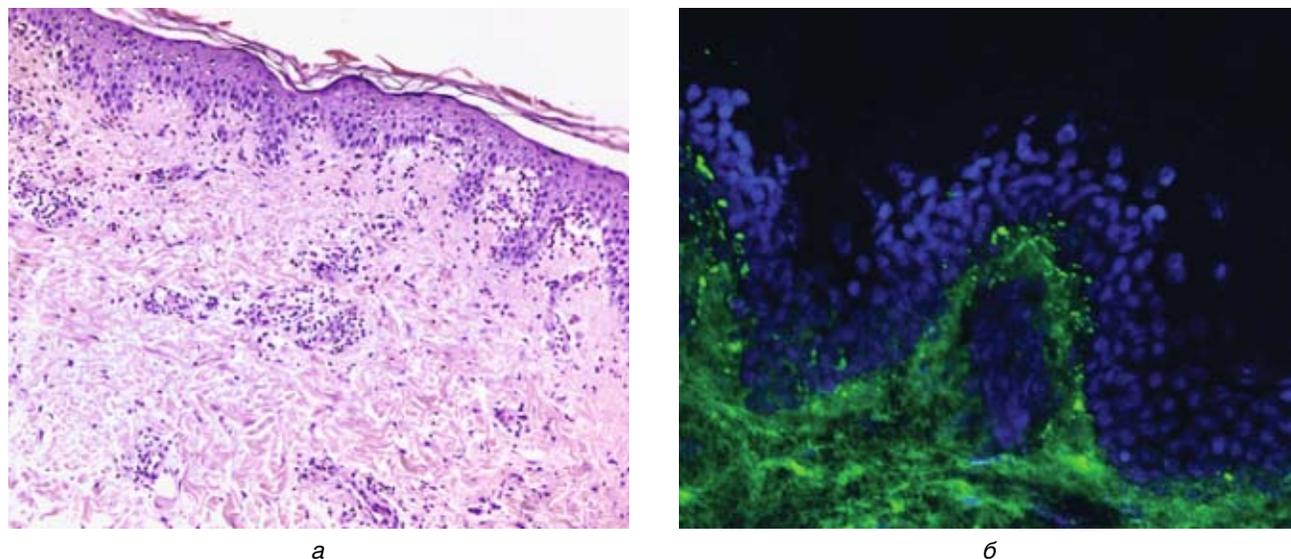


Рис. 1. Герпетиформный дерматит Дюринга: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Формирование в сосочках дермы микроабсцессов из нейтрофилов и эозинофилов, а также субэпидермальных щелей; *б* — НРИФ ($\times 200$). Депозиты IgA выявляются в виде гранул зеленого свечения, локализующихся преимущественно в сосочках дермы, единичные гранулы выявляются вдоль дермо-эпидермальной границы

пузыря (давностью формирования 24—48 ч), когда связь эпидермальных выростов с дермой нарушается и пузырь становится однокамерным и резко увеличивается в размерах. В указанных случаях гистологические изменения могут быть неотличимы от обнаруживаемых при БП, приобретенном буллезном эпидермоллизе (ПБЭ), линейном IgA дерматозе. При взятии для исследования пузырьного элемента с давностью формирования более 48 ч возможно наличие в материале внутриэпидермальных пузырей, располагающихся в шиповатом слое или субкорнеально, что связано с регенерацией эпидермиса в области дна изначально субэпидермального пузыря. Крайне затруднена дифференциальная диагностика ГД и везикулярной формы БП, при которой гистологически также выявляются субэпидермальные микроабсцессы, но с более выраженным эозинофильным компонентом. Ключом к диагностике служит иммунофлюоресцентное (ИФ) исследование, проводимое по прямой или непрямой методике (ПИФ или НРИФ соответственно), при котором в случае ГД выявляются гранулярные отложения IgA на вершинах сосочков, реже — вдоль базальной мембраны (БМ) эпидермиса (рис. 1б) [15, 17]. Чувствительность и специфичность ИФ-метода при ГД составляет 100%, поэтому исследование должно проводиться во всех случаях для подтверждения или уточнения диагноза.

В затруднительных случаях можно провести исследование сыворотки крови на наличие антител

к tTG. Исследование имеет высокую чувствительность и специфичность [18, 19].

Диагностический алгоритм при ГД выглядит следующим образом (по Antiga, 2015 [12]):

- анализ клинической картины;
- исследование пузырьной жидкости (диагностически значимо наличие эозинофилов);
- клинический анализ крови (эозинофилы до 10%);
- гистологическое исследование;
- ИФ-исследование;
- при сомнительном результате проводят дополнительно исследование сыворотки крови (антитела к тканевой трансглутаминазе — антиtTG), повышенное содержание IgA;
- в случаях отрицательных серологических исследований ведется поиск других антител (антитела к эндомиозию — ЕМА, антитела к деамидированным пептидам глиадина — DGP);
- в случаях нетипичных результатов ПИФ делают повторную биопсию;
- в случаях отрицательных результатов ПИФ и серологии диагноз должен быть пересмотрен;
- биопсия тонкой кишки в настоящее время не требуется.

Буллезный пемфигоид (БП) — приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением пузырей, сильным зудом и эозинофилией крови [8]. Болеют преимущественно лица среднего и пожилого возраста (средний возраст 65 лет), может

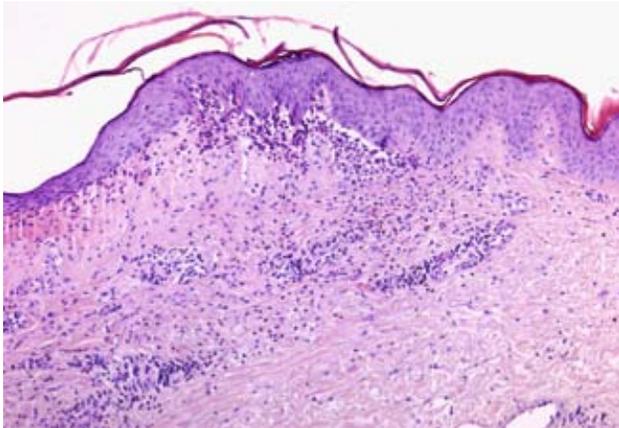
проследиваться связь с приемом лекарств. Заболевание впервые описал американский гистопатолог Уолтер Фредерик Левер (W. F. Lever) в 1953 г., а через 10 лет было продемонстрировано присутствие антител к БМ эпидермиса [20].

БП клинически характеризуется генерализованными зудящими высыпаниями. Пузыри располагаются преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей. Они возникают на неизменной коже или эритематозном основании, обычно имеют

плотную покрывку и полушаровидную форму [21]. Помимо пузырей на коже имеются инфильтрированные уртикарные бляшки, папулы и экзематозные высыпания [22]. Волдыри могут быть с приподнятым краем и бледным центром. Заболевание может начаться с небуллезных элементов (уртикарных папул и бляшек), сопровождаемых зудом, что затрудняет диагностику [1]. В 10—30% случаев отмечается вовлечение слизистой оболочки полости рта [1, 22]. Помимо генерализованных высыпаний, описанных выше (классическая форма), выделяют дополнительно еще несколько клинических форм: локализованный БП (единичные высыпания на голове и разгибательных поверхностях конечностей); себорейный БП (эритема и корочки в себорейных зонах у пожилых женщин) [23] и паранеопластический БП (сопровождающий злокачественные опухоли ЖКТ, легких, лимфопролиферативные заболевания) [1, 24].

Характерным признаком БП при гистологическом исследовании является наличие субэпидермального пузыря, сформировавшегося в результате резкого отека в субэпидермальном отделе дермы [14, 15].

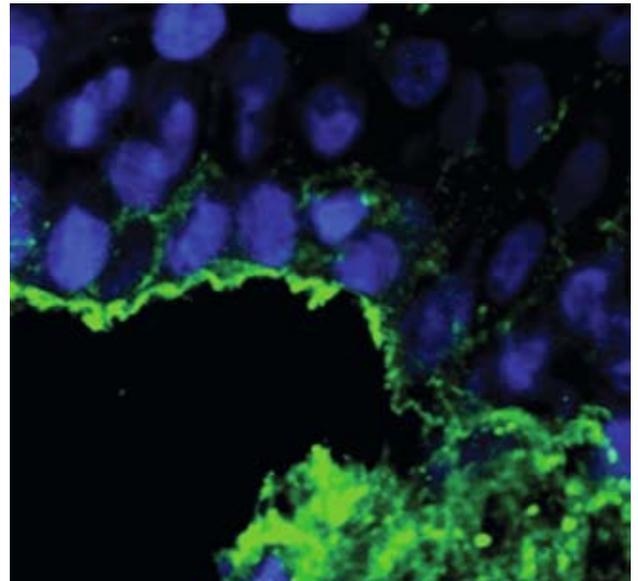
Многообразию клинических проявлений БП соответствует гистологическое разнообразие вариантов воспалительной инфильтрации [25]. При формировании пузырей на неизменной коже воспалительная



а



б



в

Рис. 2. Буллезный пемфигоид: а — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Субэпидермально формируется крупная щель. В воспалительном инфильтрате большое количество эозинофильных гранулоцитов; б — НРИФ ($\times 600$). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы. На представленном фото можно различить п-паттерны в структуре линии свечения; в — НРИФ ($\times 600$), метод SSS. Депозиты IgG в виде линии зеленого свечения выявляются в покрывке (в эпидермальной части) искусственно сформированного расщепления

инфильтрация может быть крайне скудной, преимущественно периваскулярной. В этом случае картина БП морфологически неотличима от ПБЭ и врожденного буллезного эпидермолиза [26]. Если пузырь образуется на фоне воспалительного процесса, клеточная инфильтрация в дерме хорошо выражена, инфильтраты содержат преимущественно эозинофильные гранулоциты (рис. 2а). При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику с ГД и случаями ПБЭ с выраженной воспалительной реакцией [15, 26]. Дифференциальная диагностика требует применения ИФ-исследования, когда в случае БП выявляются линейные депозиты IgG и C3 вдоль БМ (в меньшей степени могут выявляться линейные депозиты IgA, IgM, IgE) [15, 17, 25]. Следует помнить, что такие же ИФ-изменения наблюдаются и при ПБЭ.

Для дифференциальной диагностики БП и ПБЭ используют два дополнительных ИФ-метода. Первый заключается в анализе паттернов в структуре линии свечения, наблюдающейся при ИФ. Антигены BP180 и BP230 участвуют в формировании полудесмосом и фиксированы к нижнему полюсу базальных кератиноцитов [25, 26]. При визуализации их с помощью флуоресцентных меток на большом увеличении (более $\times 400$) при БП видна нижняя граница эпидермиса, представляющая собой плавную линию, в которой выявляются изогнутые так называемые n-паттерны (рис. 2б) [27, 28]. Выявление паттернов в структуре линии свечения требует высокого качества изготавливаемых для ИФ-исследования срезов (толщиной не более 4 мкм), наличия объективов с увеличением более $\times 400$, а также опыта в проведении подобного анализа [27]. При ПБЭ в структуре линии свечения будут выявляться иные, u-образные паттерны [28].

Второй метод используется при невозможности паттерного анализа и заключается в предварительном расщеплении кожного лоскута в гипертоническом (одномолярном) солевом растворе (метод SSS — salt split skin) в течение 24—72 ч с последующим проведением ИФ-исследования по стандартной методике [29, 30]. В результате описанной процедуры расщепление биоптата кожи происходит на уровне светлой пластинки БМ эпидермиса. При этом антитела, прикрепленные к антигенам BP180 и BP230 на нижнем полюсе базальных кератиноцитов, визуализируются на эпидермальной стороне полученного расщепления (рис. 2в). В случае ПБЭ свечение антител соответствует дермальной стороне расщепления [29, 30]. Данный метод оказался очень полезным в улучшении чувствительности ИФ-метода и позволяет проводить дифференциальную диагностику в группе пемфигоидных дерматозов [2].

В диагностике помогает иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови. С помощью этого исследования выявляют антитела к BP180 (трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 180 кД, его внеклеточная часть называется коллагеном XVII)

и BP230 (белок с молекулярной массой 230 кД, принадлежит к десмоплакинам, осуществляющим связь цитокератиновых филаментов с мембраной базальных кератиноцитов) [31]. Считается, что более важно в диагностике выявление антител к BP180, которые инициируют образование пузырей, а антитела к BP230 усиливают воспаление [1]. Еще более определенную информацию дает метод ELISA, выявляющий антитела к NC16A — домену BP180.

Диагностика БП:

- изучение клинической картины;
- микроскопия содержимого пузырей (наличие эозинофилов);
- анализ крови (до 10% эозинофилов);
- гистологическое исследование;
- ПИФ (поиск фиксированных аутоантител);
- серологические исследования — иммуноблоттинг, ИФА, ELISA (поиск циркулирующих аутоантител);
- поскольку у пожилых пациентов может быть связь со злокачественными заболеваниями, в этой группе проводятся скрининговые тесты.

Линейный IgA дерматоз описан американским дерматологом Джоном Тэмплтоном Боуэном (J.T. Bowen, 1857—1941) в 1901 г. Отмечаются два пика возраста начала заболевания — первый в детском возрасте (6 мес. — 10 лет), второй — в седьмом десятилетии жизни. Различают идиопатический и медикаментозный линейный IgA дерматоз, в возникновении последнего чаще играют роль ванкомицин и другие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, гипотензивные препараты, а также лекарства против эпилепсии [32].

Клиническая картина. Зудящие эритематозные папулы и бляшки локализуются на лице, преимущественно периорально, на волосистой части головы и вокруг ушей, разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах [33]. Пузырьки и пузыри с прозрачным или геморрагическим содержимым возникают позже и располагаются на эритематозном или уртикарном основании, в дальнейшем они группируются в кольцевидные или герпетиформные очаги. Новые пузыри могут появиться по периферии старых [34]. В процесс часто вовлекаются слизистые оболочки полости рта, глаз, носа, гениталий, глотки, гортани, ануса и пищевода [35]. Заживление поражения на слизистых оболочках происходит с образованием рубцов, чаще на роговице, в глотке и пищеводе [36].

Заболевание нередко ассоциируется с язвенным колитом, болезнью Крона, ревматоидным артритом, псориазом, системной красной волчанкой [33, 34].

У женщин отмечено разрешение высыпаний во время беременности, так как в результате гликозилирования IgA эстрогенами и пролактином изменяется его способность связываться с антигенами [37].

Лекарственный линейный IgA дерматоз разрешается после отмены лекарства в течение нескольких

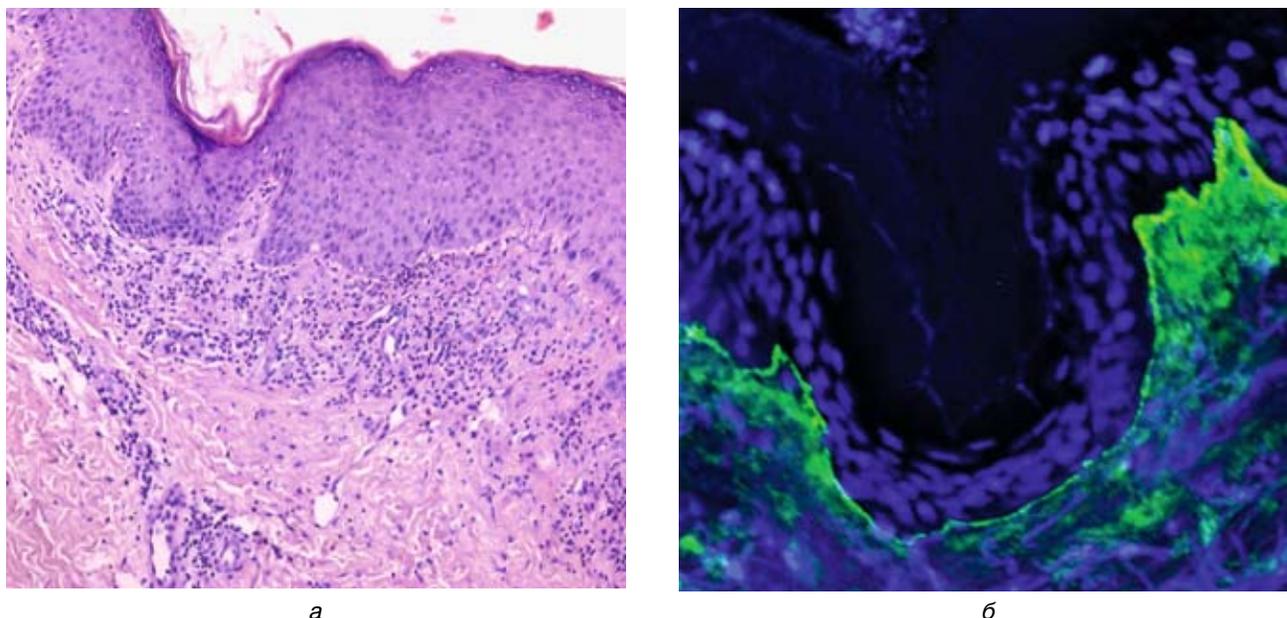


Рис. 3. Линейный IgA дерматоз: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Вакуольная дистрофия базальных кератиноцитов, очагово отмечается формирование субэпидермальной щели. Воспалительный инфильтрат густой, в его составе — большое количество нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов; *б* — НРИФ ($\times 200$). Депозиты IgA выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы

недель, идиопатический существует более 10 лет с эпизодами ремиссии и обострения [38].

Гистологических признаков, специфичных для линейного IgA дерматоза, не выделено [15]. Выявляются субэпидермальные пузыри, в дерме — разной степени выраженности воспалительная инфильтрация, преимущественно состоящая из нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (рис. 3а), нередко выявляются папиллярные микроабсцессы [14, 15]. Таким образом, гистологическая картина сходна с таковой для ГД и БП, в связи с чем всегда требуется проведение уточняющего ИФ-исследования.

При ИФ-исследовании в случае линейного IgA дерматоза выявляются линейные отложения IgA вдоль БМ (рис. 3б) (в меньшей степени могут одновременно выявляться линейные депозиты IgG, IgM и C3) [17]. Антигенами при линейном IgA дерматозе являются BP180, LABD-97 (97 кД) и LAD-1 (120 кД), представляющие собой фрагменты BP180, а также коллаген VII типа [17, 39]. Таким образом, при использовании метода SSS меченные флуоресцентными антителами IgA будут визуализироваться как в эпидермальной, так и в отдельных случаях в дермальной частях сформированного расщепления [17, 40].

При ИФА сыворотки крови выявляют антитела к белкам 97 кД и 120 кД [32, 41]. Таким образом, ла-

бораторные анализы подтверждают близкое родство, если не идентичность линейного IgA дерматоза и БП.

Рубцующий пемфигоид (в зарубежной литературе его также называют пемфигоидом слизистых оболочек) характеризуется поражением преимущественно слизистых оболочек — полости рта, конъюнктивы, гортани, носа, гениталий. Во рту наиболее частым проявлением заболевания служит десквамативный гингивит [1]. Заживление происходит с образованием рубцов. Гистологические и иммуноморфологические исследования дают результаты, не отличимые от таковых при БП (рис. 4) [14, 15, 17, 42]. В сыворотке крови находят аутоантитела к BP180 и BP230 [15, 42].

Пемфигоид беременных (ранее ошибочно именованный герпесом беременных) — аутоиммунное заболевание, возникающее во II—III триместрах беременности и редко после родов [43]. Патогенез заболевания связывается с перекрестными реакциями между плацентарными антителами и кожным белком BP180, чему способствует высокий уровень прогестерона, имеющего иммуносупрессивные свойства [44]. Частота — 1:40 000—50 000 беременных [45].

Клиническая картина. Эритематозные уртикарные папулы, бляшки и кольцевидные элементы типа мишени, сопровождаемые интенсивным зудом, вначале располагаются вокруг пупка и не группируются, позже

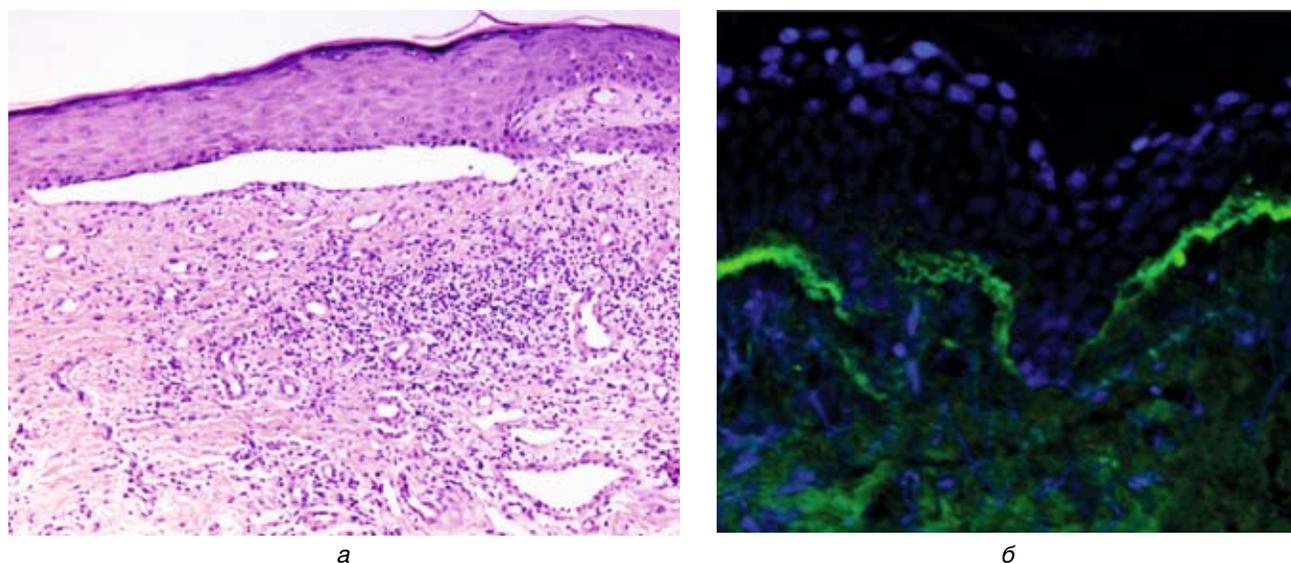


Рис. 4. Рубцующий пемфигоид: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Выявляется субэпителиальный пузырь, в подслизистом слое — густой преимущественно лимфоцитарный инфильтрат. Гистологическая картина идентична таковой при БП; *б* — НРИФ ($\times 200$). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы, что также идентично ИФ-картине при БП

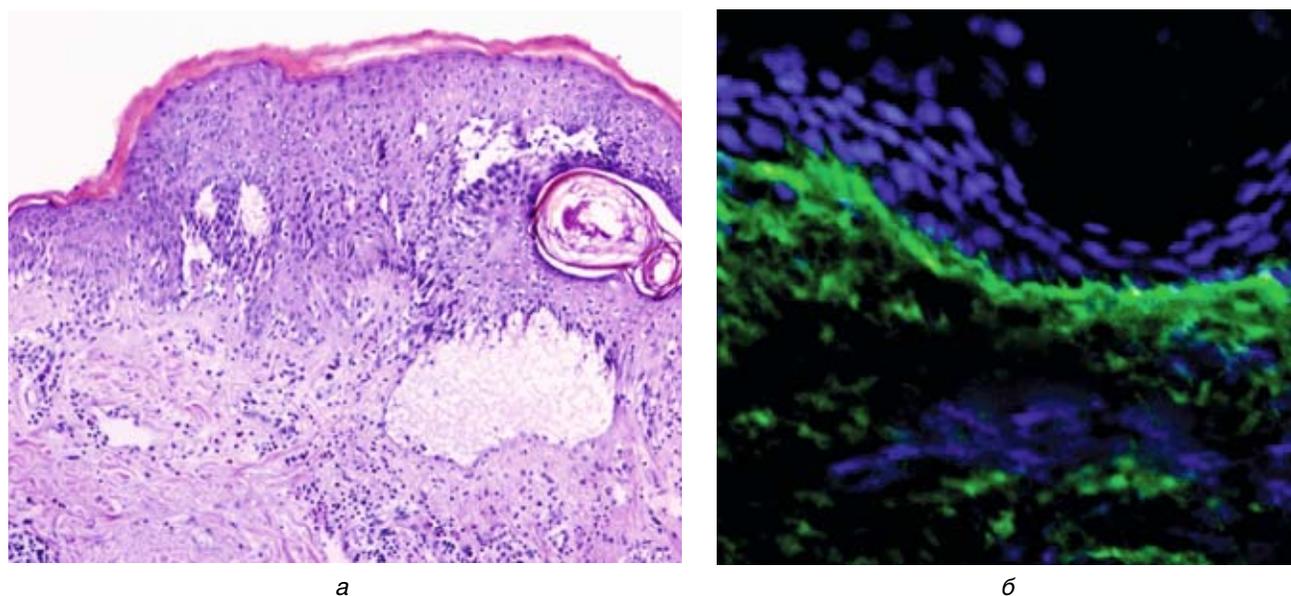
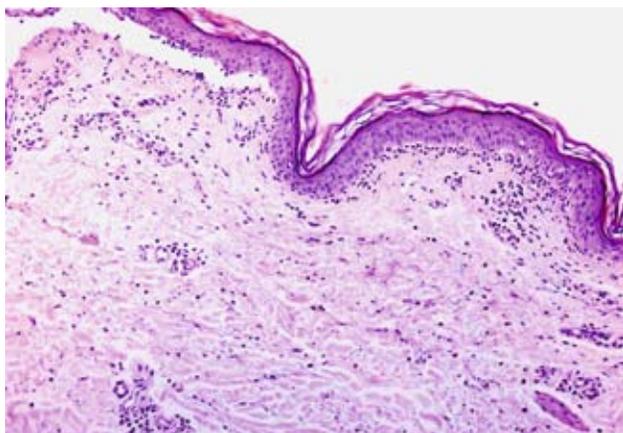
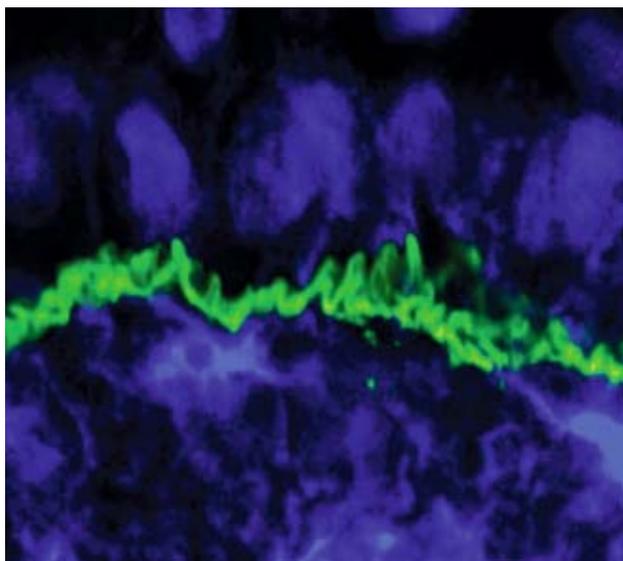


Рис. 5. Пемфигоид беременных: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Отмечается формирование большого количества субэпидермальных щелей и пузырей, в подлежащей дерме — умеренно выраженный воспалительный инфильтрат с примесью большого количества эозинофильных гранулоцитов. Гистологическая картина неотличима от БП; *б* — НРИФ ($\times 200$). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы, что соответствует ИФ-картине при БП

(через несколько недель) возникают напряженные пузырьки и пузыри на фоне уже имеющих высыпаний [43, 45]. Локализация высыпаний — почти исключительно на животе. На лице и слизистых оболочках высыпаний обычно не бывает. Симптомы ослабевают за несколько недель до родов, новое обострение наблюдается ближе ко времени родов. Высыпания обычно разрешаются через 12—16 нед. после родов, но имеют тенденцию возобновляться при последующих беременностях и протекать тяжелее [8]. Изредка



а



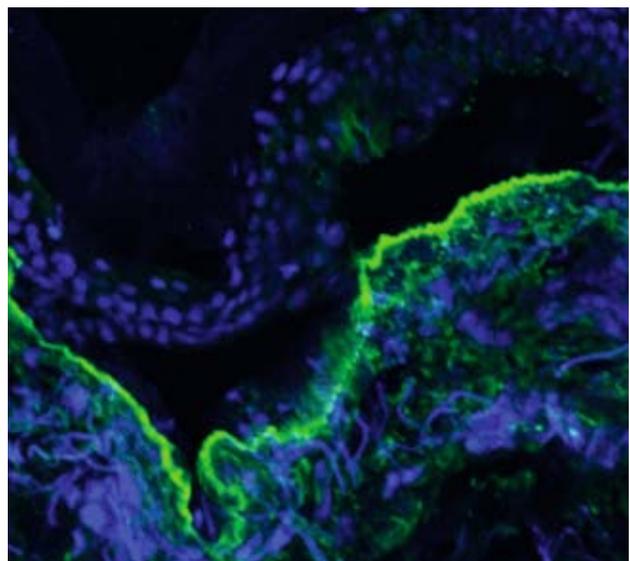
б

сходные высыпания вновь возникают при менструациях и гормональной контрацепции. Заболевание неблагоприятно влияет на плод — может быть остановка роста, преждевременные роды, у новорожденных — проходящие пузыри [43, 45].

Гистологическая и ИФ-картины идентичны таковым при БП (рис. 5) [15, 17]. Мишенями для аутоантител класса IgG (реже IgA), как и при БП, являются BP180 и BP230 [46].

Диагностика основана на клинической картине, результатах ИФ-исследования (со взятием материала из неповрежденного участка кожи вблизи высыпаний), обнаружении в сыворотке крови антител к BP180 [43, 45]. Клиническая диагностика может быть затруднена до появления пузырей, когда высыпания могут быть приняты за аллергический дерматит, экзему, крапивницу, многоформную экссудативную эритему.

Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) — редкое хроническое аутоиммунное пузырьное заболевание кожи и слизистых оболочек, при котором происходит выработка аутоантител к коллагену VII типа (COL7), составляющему основную часть крепящих фибрилл — соединительнотканых структур, связывающих БМ эпидермиса с подлежащей дермой [8]. В мире регистрируется с частотой 0,2—0,5 на 1 000 000 населения в год [47—49].



в

Рис. 6. Приобретенный буллезный эпидермолиз: а — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$). Отмечается формирование крупного субэпидермального пузыря с умеренно выраженным воспалением, ограниченным областью дермо-эпидермальной границы. Гистологическая картина не позволяет дифференцировать ПБЭ от БП или ВБЭ; б — ИРИФ ($\times 600$). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы. На представленном фото можно различить α -паттерны в структуре линии свечения; в — ИРИФ ($\times 600$), метод SSS. Депозиты IgG в виде линии зеленого свечения выявляются в дне (в дермальной части) искусственно сформированного расщепления

Клиническая картина близка к врожденному нетяжелому рецессивному дистрофическому буллезному эпидермолизу (подтип не-Аллопо — Сименса) — наследственному заболеванию, при котором имеется дефект образования коллагена VII типа [47—49].

Основной клинический признак ПБЭ — хрупкость кожи, ранимость ее при незначительном механическом травмировании с образованием пузырей или сразу эрозий в результате нарушения связи эпидермиса и дермы. Различают два фенотипа ПБЭ — невоспалительный механобуллезный (33% пациентов) и более часто встречающийся воспалительный (66% пациентов) [48, 50]. Первый («классический») близок по клинической характеристике к врожденному буллезному эпидермолизу (ВБЭ) — пузыри и эрозии возникают на коже и слизистых оболочках рта и верхней части пищевода (местах наиболее частого травмирования слизистой оболочки твердыми кусочками пищи) [49]. Заживление происходит с формированием рубцовой атрофии кожи, стеноза пищевода, диффузной алопеции, дистрофии или отсутствия ногтевых пластин, сгибательных контрактур кистей. Второй фенотип («воспалительный») не имеет отчетливых клинических черт и может имитировать другие буллезные заболевания [51, 52].

В связи с близостью по клинической картине к другим дерматозам различают четыре клинических формы, протекающих по типу:

- 1) БП (распространенные зудящие буллезные высыпания, в основании которых эритема или волдыри);
- 2) рубцующего БП (преимущественное поражение слизистых оболочек полости рта, верхнего отдела пищевода, глаз, аногенитальной области с рубцеванием);
- 3) линейного IgA дерматоза (пузыри с плотной крышкой, группирующиеся в кольца, и поражение слизистых оболочек);
- 4) пемфигоида Бранстинга — Перри (оставляющие рубцы высыпания расположены на лице и шее, при этом слизистые не поражены) [49].

Гистологическая картина может быть различной [14, 15]. При первом (невоспалительном) фенотипе она не отличается от таковой при ВБЭ. При воспалительных фенотипах помимо субэпидермальных щелей и пузырей в сосочковом слое дермы выявляется различной степени выраженности воспалительный инфильтрат, возможно с примесью нейтрофильных и/или эозинофильных гранулоцитов, что соответствует изменениям при иных пемфигоидных дерматозах (БП, ГД, линейном IgA дерматозе) (рис. 6а) [15]. Постановка диагноза ПБЭ невозможна без применения ИФ-исследования, результаты которого не зависят от наличия и выраженности воспалительных изме-

нений, т. е. от фенотипа, и заключаются в выявлении линейных отложений IgG вдоль БМ [17]. Для дифференциальной диагностики ПБЭ и БП, как указывалось выше, используются методы паттерного анализа и SSS. Антигенами при ПБЭ выступают молекулы коллагена VII типа, образующие якорные фибриллы в дермальной части дермо-эпидермального соединения [48]. В узких сосочках дермы якорные фибриллы расположены скученно, с формированием направленной в сторону эпидермиса «шпильки», одновременно с этим очерчивая контур каждого эпидермального выроста, вдающегося в дерму, таким образом, формируются u-образные паттерны в структуре линии свечения, характерные для ПБЭ (рис. 6б) [27, 28]. При использовании метода SSS антигены при ПБЭ будут выявляться согласно их локализации в дермальной части сформированного расщепления (рис. 6в) [29, 30].

В диагностике также помогает поиск сывороточных аутоантител, точнее, отсутствие антител к BP180 и BP230 [48].

Заключение

Пемфигоидная группа аутоиммунных буллезных дерматозов состоит из шести заболеваний — ГД Дюринга, БП, рубцующий пемфигоид, пемфигоид беременных (герпес беременных), линейный IgA дерматоз и ПБЭ. При всех перечисленных заболеваниях происходит потеря адгезии между эпидермисом и дермой, что влечет за собой образование субэпидермальных пузырей. В группе выделяются четыре аутоиммунных заболевания, сходных не только клинической картиной и местом образования пузырей, но и выработкой аутоантител к одним и тем же антигенам, — БП, линейный IgA дерматоз, рубцующий пемфигоид и пемфигоид беременных. Их следует считать разновидностями или «атипичными вариантами» БП [1]. Другие заболевания этой группы (ГД, ПБЭ), хотя и имеют клиническое сходство и аутоиммунную природу, патогенетически отличаются от БП, поскольку антитела вырабатываются к другим белкам и структурным компонентам дермо-эпидермального соединения. Для проведения дифференциальной диагностики в пемфигоидной группе необходимо применение ИФ-исследования биоптата кожи. В случае ГД выявляются гранулярные отложения IgA на вершинах сосочков дермы, реже — вдоль БМ; при БП, рубцующем пемфигоиде и пемфигоиде беременных — линейные депозиты IgG и C3 вдоль БМ; линейном IgA дерматозе — линейные отложения IgA вдоль БМ; ПБЭ — линейные отложения IgG вдоль БМ. Для дифференциальной диагностики ПБЭ и БП используются методы паттерного анализа и SSS. В дифференциальной диагностике помогает также выявление аутоантител в сыворотке крови. ■

Литература

- Mihalyi L., Kiss M., Dobozy A. et al. Clinical relevance of autoantibodies in patients with autoimmune bullous dermatosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2012; 2012: 369546.
- Arbache S.T., Nogueira T.G., Delgado L. et al. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *Anais brasileiros de dermatologia* 2014; 89(6): 885—889.
- Schmidt E., Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381(9863): 320—332.
- Karpati S. An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermopathy. *Dermatologic Clinics* 2011; 29(3): 463—468.
- Gawkrodger D.J., Blackwell J.N., Gilmour H.M. et al. Dermatitis herpetiformis diagnosis diet and demography. *Gut* 1984; 25(2):151—157.
- Mobacken H., Kastrup W., Nilsson L.A. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Sweden. *Acta Dermato-venereologica* 1984; 64(5): 400—404.
- Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165(2): 354—359.
- Federal clinical recommendations. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed. M.: Delovoy Express, 2016, 768 pp. [Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс 2016; 768.]
- Jakes A.D., Bradley S., Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 2014; 348: 2557.
- Mendes F.B., Hissa-Elían A., Abreu M.A. et al. Review: dermatitis herpetiformis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2013; 88(4): 594—599.
- Byrne G., Feighery C.F. Celiac Disease: Diagnosis. *Methods in Molecular Biology* 2015; 1326: 15—22.
- Antiga E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; 13(8): 257—265.
- Rose C., Bröcker E.B., Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010; 8(4): 265—270.
- Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.V. et al. Pathomorphology of skin diseases: guidance for physicians. M.: 2003, 496. [Цветкова Г.М., Мордовцев В.В. и др. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. М.: 2003; 496.]
- Lever's *Histopathology of the Skin*, 10th edition. David E. Elder, Editor-in-Chief, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Williams, 2008; 1408.
- Warren S.J., Cockerell C.J. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol* 2002; 24(4): 305—308.
- Kalaaji A.N., Nicolas M.E.O. Mayo clinic atlas of immunofluorescence in dermatology: patterns and target antigens. CRC Press 2006.
- Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tuderman L. et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(1): 133—136.
- Kumar V., Jarzabek-Chorzelska M., Sulej J. et al. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies—diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001; 98(3): 378—382.
- Jordon R.E., Beutner E.H., Witebsky E. et al. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967; 200: 751—756.
- Bagci I.S., Horvath O.N., Ruzicka T. et al. Bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*. 2017 (in print).
- Bernard P., Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017 (in print).
- Schneider I., Husz S. Seborrhic pemphigoid. *Hautarzt*. 1986; 37(3): 149—151.
- Balestri R., Magnano M., La Placa M. et al. Malignancies in bullous pemphigoid: a controversial association. *The Journal of dermatology*. 2016; 43(2): 125—133.
- Liu Z. Immunopathology of bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *The Keio journal of medicine*. 2003; 52(2): 128—133.
- Yamase A., Kono T., Ishii N. et al. An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 2016; 175(4): 790—793.
- Terra J.B., Meijer J.M., Jonkman M.F. et al. The n- versus u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013; 169(1): 100—105.
- Edwards S., Wakelin S.H., Wojnarowska F. et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 184—190.
- Yang B., Wang C., Chen S. et al. Accuracy of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77(6): 677—682.
- Feliciani C., Di Muzio M., Mohammad Pour S. et al. "Suction split" as a routine method to differentiate epidermolysis bullosa acquisita from bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10(3): 243—247.
- Ruhrberg C., Watt F.M. The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture. *Current Opinion in Genetics and Development* 1997; 7(3): 392—397.
- Fortuna G., Marinkovich M.P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2012; 30(1): 38—50.
- Guide S.V., Marinkovich M.P. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001; 19(6): 719—727.
- Zone J.J. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2001; 28(11): 651—653.
- Eguia del Valle A., Aguirre Urizar J.M., Martínez Sahuquillo A. Oral manifestations caused by the linear IgA disease. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2003; 9(1): 39—44.
- Venning V.A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2012; 32(2): 245—253.
- Collier P.M., Kelly S.E., Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30(3): 407—411.
- Onodera H., Mihm M.C. Jr., Yoshida A. et al. Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Dermatol* 2005; 32(9): 759—764.
- Allen J., Phan T.T., Hughes M.A. et al. The cellular origins of the linear IgA disease target antigens: an indirect immunofluorescence study using cultured human keratinocytes and fibroblasts. *Br J Dermatol* 2003; 148(5): 945—953.
- Wozniak K., Hashimoto T., Ishii N. et al. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 634—638.
- Roh J.Y., Yee C., Lazarova Z. et al. The 120-kDa soluble ectodomain of type XVII collagen is recognized by autoantibodies in patients with pemphigoid and linear IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143(1): 104—111.

42. Kirzhner M., Jakobiec F. A. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology*. Taylor & Francis, 2011; 26 (4—5): 270—277.
43. Lin L., Zeng X., Chen Q. Pemphigus and pregnancy: Analysis and summary of case reports over 49 years. *Saudi medical journal*. 2015; 36(9): 1033—1038.
44. Jenkins R. E., Hern S., Black M. M. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Experiment Dermatol* 1999; 24(4): 255—259.
45. Semkova K., Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2009; 145(2): 138—144.
46. Al-Saif F., Elisa A., Al-Homidy A. et al. Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients — clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol* 2016; 116: 42—45.
47. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: 482—489.
48. Ludwig R. J. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 812029.
49. Gupta R., Woodley D. T., Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60—69.
50. Ishii N., Hamada T., Dainichi T. et al. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? *J Dermatol* 2010; 37: 220—230.
51. Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A. et al. Epidermolysis bullosa acquisita. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; 3: 109—118. [Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А. и соавт. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая. *Вестн дерматол венерол* 2015; (3): 109—118.]
52. Albanova V. I., Nefedova M. A. Epidermolysis bullosa acquisita: diagnostic complexity. *Vestn Dermatol Venerol* 2017 (in print). [Альбанова В. И., Нефедова М. А. Приобретенный буллезный эпидермолиз: сложность диагностики. *Вестн дерматол венерол* 2017 (в печати).]

об авторах: ▶

В. И. Альбанова — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М. А. Нефедова — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье