

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

# Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Знаменская Л. Ф., Чикин В. В.\* , Нефедова М. А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Цель:** представить клинический случай линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза.

**Материал и методы.** Пациентке в возрасте 44 лет, обратившейся с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом, были проведены морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения и исследование биоптата видимо непораженной кожи методом непрямой иммунофлюоресценции.

**Результаты.** У пациентки с высыпаниями в виде множественных пузырьков и мелких пузырей с плотной покрывкой, которые группировались в фигуры, напоминающие жемчужные ожерелья, обнаружено очаговое формирование субэпидермальных щелей, на одном из участков — субэпидермальный пузырь, а также линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса. На основании данных клинической картины, гистологического и иммунофлюоресцентного исследований биоптатов кожи был установлен диагноз линейного IgA-зависимого дерматоза. Регресс высыпаний достигнут в результате системной терапии преднизолоном в дозе 50 мг в сутки.

**Заключение.** Для диагностики линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза необходимо проведение исследования биоптата кожи методом непрямой иммунофлюоресценции. Эффективным средством терапии больных этим заболеванием являются системные глюкокортикостероиды.

Ключевые слова: **буллезные дерматозы, линейный IgA-зависимый дерматоз, преднизолон**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Нефедова М. А. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):42–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

# Linear IgA bullous dermatosis

Ludmila F. Znamenskaya, Vadim V. Chikin\*, Maria A. Nefedova

---

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

**Aim:** to present a clinical case of linear IgA bullous dermatosis.

**Materials and methods.** A 44 years old patient complaining of skin rashes on the trunk and extremities, accompanied by severe itching was examined. We carried out a morphological investigation of biopsy samples derived from the lesion and apparently unaffected skin areas using the method of indirect immunofluorescence.

**Results.** The patient having rashes in the form of multiple vesicles and small bubbles with a tight cover, which had been grouped into figures resembling pearl necklaces, demonstrated the presence of focal subepidermal cracks (subepidermal bubble in one location), as well as a linear deposition of IgA along the epidermal basement membrane. According to the clinical picture and following the histological and immunofluorescent investigation of skin biopsies, the patient was diagnosed with linear IgA bullous dermatosis. Lesion regression was achieved as a result of systemic therapy with prednisolone at a dose of 50 mg per day.

**Conclusion.** The diagnosis of linear IgA bullous dermatosis should be made on the basis of skin biopsy investigation by the method of indirect immunofluorescence. Systemic glucocorticosteroids are seen as an effective approach to the treatment of such patients.

Keywords: **bullous dermatosis, linear IgA dermatosis, prednisolone**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Znamenskaya L. F., Vadim V. Chikin V. V., Nefedova M. A. Linear IgA bullous dermatosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):42–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

■ Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз представляет собой аутоиммунное буллезное заболевание, которое характеризуется тремя клинико-гистологическими критериями: везикулезные или буллезные высыпания, поражающие кожу и слизистые оболочки, субэпидермальное расположение пузырей с инфильтратом преимущественно нейтрофильного характера, линейное отложение IgA в зоне дермоэпидермального соединения при отсутствии депозитов других иммуноглобулинов [1].

Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз является редким заболеванием. В различных регионах мира заболеваемость им варьирует от 0,23 до 2,3 случая на миллион человек в год [2–6]. Не установлено преобладания среди больных по расе или по полу [6–8].

Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако существуют два возрастных пика заболеваемости, первый из которых соответствует детскому возрасту [6, 7]. У детей болезнь известна как хроническое буллезное заболевание детского возраста. По данным разных исследователей, средний возраст, в котором у детей начиналось заболевание, составлял от 2,7 года (в Дании) до 7,5 года (в Тунисе) [4, 6, 9–12]. Второй пик заболеваемости линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом характеризует взрослых больных и соответствует возрасту от 50 до 60 лет [6, 7].

Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз может быть идиопатическим (спонтанным), который наблюдается в большинстве случаев, и лекарственно-индуцированным. По данным K. Lings и A. Vugum (2015), лишь у 37,5 % взрослых больных развитие заболевания было связано с лекарственными препаратами и ни у одного из заболевших детей в анамнезе не было употребления лекарств [6].

Лекарственным препаратом, с которым наиболее часто ассоциируется развитие линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза, является ванкомицин [13, 14]. Другими лекарственными препаратами, с которыми связывали развитие этого заболевания, являются нестероидные противовоспалительные препараты, пенициллины и цефалоспорины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, флюконазол, верапамил, диклофен, лоперамид и метоклопрамид [6]. Развитие лекарственно-индуцированного линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза отмечалось в течение одного месяца после начала приема медикамента [15–17].

K. Lings и A. Vugum (2015) обнаружили, что средний возраст начала болезни у больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у которых заболевание было связано с приемом лекарств, составил 66,5 года и был выше, чем у больных с идиопатическим линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у которых заболевание начиналось в среднем в возрасте 51 года [6]. При этом следует учитывать, что вероятность назначения лекарственной терапии повышается с возрастом [6].

Среди сопутствующих заболеваний у больных идиопатическим линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом диагностировались злокачественные новообразования (рак молочной железы, печени, толстого кишечника и предстательной железы, толстого кишечника и поджелудочной железы, почек, гематологические новообразования: миелодиспластический

синдром, лимфома Ходжкина, моноклональные гаммапатии, хронический лимфолейкоз, плазмацитома), заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона, язвенный колит со склерозирующим холангитом), системная красная волчанка, болезнь Шегрена, псориаз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия [6, 18–28].

Развитие дерматоза связывается с нарушениями как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [5]. Обнаружено, что линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз ассоциирован с носительством человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) B8, DR3, DQ2, Cw7 [29]. В развитии воспалительной реакции принимают участие нейтрофилы, эозинофилы и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Механизмом, которым депозиты IgA могут способствовать формированию нейтрофильного инфильтрата, является иммунная адгезия [30]. Исследования *in vitro* показали, что нейтрофилы несут на своей поверхности специфические мембранные рецепторы для Fc-фрагмента IgA и поэтому могут связываться с IgA [31–35]. Связывание нейтрофилов с IgA может стимулировать выделение лизосомальных ферментов нейтрофилов [31, 35–37]. Локальная иммунная реакция, сопровождающаяся дегрануляцией нейтрофилов, тучных клеток и выделением протеолитических ферментов, приводит к повреждению тканей и формированию пузырей [7].

Установлено, что в развитии линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза принимают участие IgA1-антитела [38]. Мишенью для этих антител являются различные компоненты комплекса адгезии зоны дермоэпидермального соединения. Основными антигенами, к которым при линеарном IgA-дерматозе вырабатываются IgA-аутоантитела, считаются полипептиды весом 97-kDa и 120-kDa, названные соответственно LABD97 и LAD-1 [22, 39–41]. Эти полипептиды являются фрагментами коллагена XVII типа (BP180) — трансмембранного белка полудесмосом, участвующего в дермоэпидермальной адгезии [42, 43]. Они образуются, протеолитически отщепляясь от эктодомена коллагена XVII типа [39, 40, 44–46]. Другими аутоантигенами, к которым могут вырабатываться патогенные IgA-аутоантитела, являются полноразмерный BP180, неколлагеновый домен BP180 (NC)16A, BP230, ламинин-332, ламинин-γ1, α6β4-интегрин, коллаген VII типа и LAD285, который представляет собой антиген эпидермиса и дермы, не являясь коллагеном VII типа [1, 7, 46–56].

С разнообразием потенциальных антигенов-мишеней связывается различная локализация отложений IgA аутоантител в зоне дермоэпидермального соединения у больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом [22]. Так, депозиты IgA обнаруживались в светлой пластинке, в плотной пластинке и под плотной пластинкой в зоне якорных фибрилл или во всех этих местах [46, 57–69]. У 23 % больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом иммуноэлектронно-микроскопическая картина отложений IgA в зоне дермоэпидермального соединения характеризовалась «зеркальным изображением», при котором иммунные депозиты локализовались в верхней части светлой пластинки, примыкая к полудесмосомам и под плотной пластинкой в зоне якорных фибрилл [7, 22].

Заболевание характеризуется хроническим течением. Основными факторами риска длительного течения болезни считаются возраст младше 70 лет и поражение слизистых оболочек [22]. Отмечено улучшение состо-

яния больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом во время беременности, что связывается с гликозилированием IgA в присутствии повышенного количества эстрогенов и пролактина, что вызывает конформационные изменения IgA и снижение их способности связываться с антигенами [70].

### Собственное наблюдение

Пациентка М., 44 лет, проживающая в сельской местности Чеченской Республики, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 29.11.2016 с направительным диагнозом «Многоформная экссудативная эритема, буллезная форма». Больная предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом.

Считает себя больной с сентября 2016 года, когда впервые отметила появление высыпаний на слизистой оболочке полости рта и на коже верхних конечностей в виде «пузырьков и эрозий». В течение двух недель высыпания распространились на кожу туловища, нижних конечностей, половых органов, сопровождались выраженным зудом. Пациентка обратилась к врачу-дерматовенерологу в КВД по месту жительства, где был установлен диагноз — «многоформная экссудативная эритема, буллезная форма» и проведена терапия в условиях стационара преднизолоном перорально в дозе 40 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы, а также дезинтоксикационная и наружная терапия с положительным эффектом. Высыпания полностью регрессировали. Однако через одну неделю после полного регресса высыпаний, в октябре 2016 года, на фоне приема преднизолона в дозе 7,5 мг в сутки снова появились пузырьные высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся зудом, в связи с чем больная обратилась к дерматовенерологу в КВД по месту жительства. Была проведена терапия преднизолоном 40 мг в сутки перорально с положительным эффектом в виде регресса всех высыпаний. Было рекомендовано продолжить прием преднизолона с постепенным снижением дозы.

Период ремиссии составил две недели. В ноябре 2016 года у больной на фоне быстрого снижения суточных доз до 5,5 мг в сутки снова появились высыпания, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

При поступлении патологический кожный процесс носил распространенный характер, высыпания локализовались на коже задней поверхности шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, в области ягодиц. Высыпания были представлены крупными очагами эритемы и эритематозными бляшками (рис. 1).

По периферии эритематозных бляшек располагались множественные пузырьки и мелкие пузыри размерами до 0,5 см в диаметре, с плотной крышкой и серозным содержимым, группируясь в фигуры, напоминающие жемчужное ожерелье (рис. 2). Имелись также эрозии, покрытые гнойно-геморрагическими корками. В местах прежних высыпаний гирляндобразно располагались гиперпигментированные пятна светло-коричневого цвета округлых очертаний размером до 3 см в диаметре.

При обследовании клинический анализ крови показал умеренный лейкоцитоз (при нормальных значениях всех остальных показателей). Обнаружено повышение

уровня общего иммуноглобулина Е до 126 IU/мл (при норме 0–87 IU/мл). В биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, коагулограмме все показатели в пределах нормы. Проведено бактериологическое исследование мазка со дна эрозии — обнаружен *Staphylococcus epidermidis*.

Было определено количество эозинофилов в пузырной жидкости — 8 % (при норме 2–4 %). При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозии акантолитические клетки не обнаружены.

Проведено гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения (рис. 3). Обнаружено, что эпидермис обычной толщины, на некоторых участках умеренно атрофичен, с незначительным гиперкератозом, папилломатозом. В верхних отделах дермы, непосредственно вблизи дермоэпидермальной границы, отмечается скопление сегментоядерных лейкоцитов с признаками лейкоклазии. Вдоль дермоэпидермальной границы отмечается очаговое формирование субэпидермальных щелей, на одном из участков — субэпидермального пузыря, заполненного серозным содержимым и клетками воспаления с признаками дистрофических изменений. Периваскулярно в поверхностных и средних отделах дермы — умеренные лимфоцитарные инфильтраты с примесью большого количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов.

Заключение: Выявленные изменения более характерны для буллезного пемфигоида. Для дифференциальной диагностики с герпетиформным дерматитом Дюринга и линейным IgA-дерматозом рекомендуется проведение РИФ (реакции иммунофлюоресценции).

При иммуноморфологическом исследовании (реакция прямой иммунофлюоресценции) наблюдалась отчетливая очаговая и линейная фиксация IgA вдоль дермоэпидермальной границы, значимой фиксации IgM, IgG не отмечалось (рис. 4). Выявленная иммунофлюоресцентная картина соответствовала IgA-линейному дерматозу.

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных (прямая РИФ, гистологическое исследование биоптата кожи, исследование содержимого пузыря и цитологическое исследование) был выставлен диагноз «линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз» (рис. 4).

Больной был назначен дапсон в дозе 100 мг в сутки, однако на фоне проводимой терапии в течение одной недели высыпания продолжали появляться. Была проведена терапия: преднизолон 60 мг + 0,9 % раствор хлорида натрия 400,0 мл внутривенно капельно № 1, преднизолон 15 мг в сутки перорально, дапсон 100 мг в сутки, тавегил 2 мл в/м № 10, панангин по 1 табл. 3 раза в сутки, омез 20 мг в сутки, кальций D<sub>3</sub> никомед по 1 табл. 3 раза в сутки, наружно — аэрозоль Полькортолон, раствор фукоцина. На фоне проводимой терапии в течение недели высыпания продолжали появляться, в связи с чем доза дапсона была повышена до 150 мг в сутки. Высыпания продолжали появляться, и было принято решение отменить дапсон и назначить преднизолон в дозе 50 мг в сутки.

Через три дня терапии преднизолоном отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса в виде прекращения появления новых высыпаний, эпителизации эрозий, уменьшения интенсивности зуда на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Больной



А



Б



В



Г

Рис. 1. Линейный IgA-дерматоз. Эритема, пузырьки и мелкие пузырьки на коже туловища, верхних и нижних конечностей  
 Fig. 1. Linear IgA dermatosis. Erythema, vesicles and small blisters on the trunk, upper and lower extremities

было рекомендовано продолжать терапию преднизолоном в дозе 50 мг в сутки перорально под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства с постепенным медленным снижением суточной дозы преднизолона с учетом клинических проявлений.

#### Обсуждение и заключение

Диагностика линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза основывается на анализе клинических проявлений заболевания, результатов гистологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптатов кожи. Поражение кожи у больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом обычно распространенное и наиболее выражено в нижней половине туловища, а также в области бедер, ягодиц, запястий и локтевых суставов, гениталий, на волосистой части головы, лице и шее. В детском возрасте часто поражается кожа вокруг рта и в промежности. Высыпания характеризуются полимор-

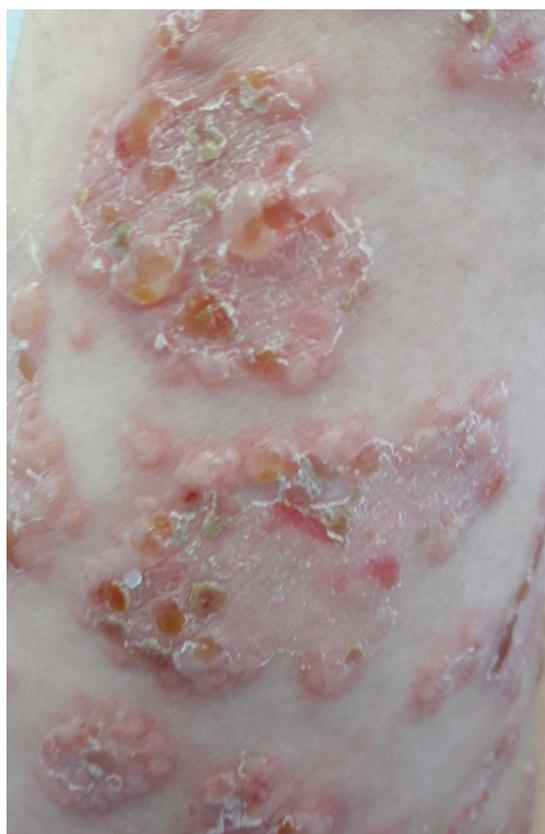
физмом и проявляются расположенными на фоне эритемы папулами, папуловезикулами, везикулами и пузырьками с плотной крышкой [71].

Очаги поражения могут быть кольцевидными или полициклическими. Характерно формирование пузырей по периферии эритематозного очага поражения в виде «жемчужного ожерелья» [6, 72]. У находившейся под нашим наблюдением больной имелись высыпания, группировавшиеся в виде «жемчужного ожерелья», что указывало на клинический диагноз линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. Этот симптом чаще наблюдается у детей, чем у взрослых [56]. J. Gottlieb и соавт. наблюдали его только у 35 % взрослых больных линейным IgA-дерматозом [22]. Возможна герпетическая группировка элементов сыпи.

Поражение слизистых оболочек было отмечено у 42,6 % больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом и может преобладать в клинической



А



Б

Рис. 2. Линейный IgA-дерматоз. Симптом «ожерелья». Эритематозно-отечные бляшки, по периферии которых располагаются пузырьки  
Fig. 2. Linear IgA dermatosis. Skin lesion in the form of necklace. Erythematous and edematous plaques with blisters on the periphery

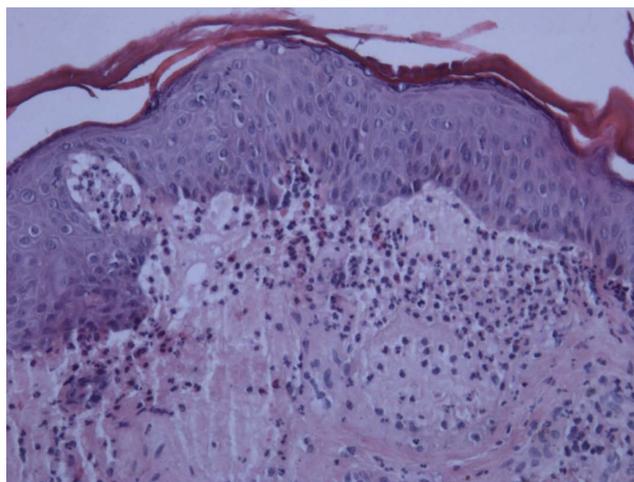


Рис. 3. Линейный IgA-дерматоз. Морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения. Очаговое формирование субэпидермальных щелей (указано стрелками). В воспалительном инфильтрате преобладают нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Fig. 3. Linear IgA dermatosis. Morphological study of skin biopsy from the lesion area. Focal formation of sub-epidermal cracks (indicated by arrows). Neutrophilous and eosinophilous granulocytes prevail in the infiltrate. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$

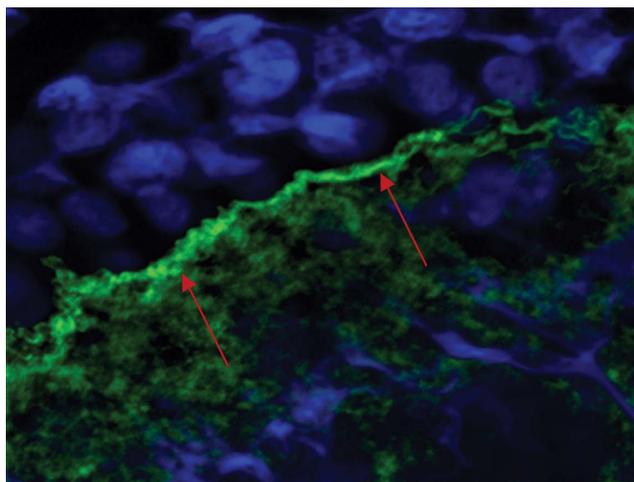


Рис. 4. Линейный IgA-дерматоз. Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса. Реакция иммунофлюоресценции,  $\times 600$   
Fig. 4. Linear IgA dermatosis. Linear deposition of IgA along the epidermal basement membrane. Immunofluorescence,  $\times 600$

картине заболевания [22]. Возможно даже их изолированное поражение. Наиболее часто поражаются полость рта и орган зрения [7, 9]. Могут быть поражены полость носа, глотка, гортань, пищевод, гениталии, область ануса [7, 9, 42, 56, 73]. У 6 % больных отмечено тяжелое поражение слизистых оболочек с развитием стеноза гортани или синехий конъюнктивы [22].

Высыпания сопровождаются зудом и жжением, интенсивность которых может быть различной — от слабой до выраженной [6]. Вследствие расчесывания пузыри могут вскрываться с образованием эрозий и корок.

Разнообразие клинических проявлений линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи и слизистых оболочек. У детей заболевание следует отличать от буллезного импетиго, многоформной эритемы, простого герпеса и ветряной оспы [6]. У взрослых линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз отличается от буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматита, приобретенного буллезного эпидермолиза, токсического эпидермального некролиза [5, 6, 43, 57, 74]. Изредка высыпания линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза могут напоминать узловатое пруриго, кореподобные лекарственные высыпания, крапивницу и дерматофитию [6, 75–79].

Диагностика линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза требует проведения морфологического исследования биоптата кожи из свежего очага поражения и исследование биоптата видимо неповрежденной кожи методом иммунофлуоресценции. Наиболее предпочтительным местом для биопсии кожи считается спина [22]. Биоптаты кожи предплечья обычно не дают положительного результата [56, 80].

При морфологическом исследовании биоптата кожи выявляется субэпидермальный пузырь с преимущественно нейтрофильным инфильтратом в поверхностной части дермы вдоль зоны базальной мембраны, более выраженным в зоне дермоэпидермального соединения [6]. Однако морфологические изменения при линейном IgA-дерматозе могут характеризоваться большим разнообразием. J. Gottlieb и соавт. (2017) при морфологическом исследовании биоптатов кожи у 30 % больных линейным IgA-дерматозом выявили характерные для герпетиформного дерматита Дюринга нейтрофильные микроабсцессы в сосочках дермы, а у 28 % — эозинофильный инфильтрат в дерме, который может наблюдаться при буллезном пемфигоиде [22].

В результате исследования биоптата видимо здоровой кожи методом иммунофлуоресценции у больных выявляются линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны в зоне дермоэпидермального соединения [22]. Обнаружение линейных депозитов IgA вдоль базальной мембраны у нашей пациентки позволило установить диагноз «линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз».

Редко вместе с депозитами IgA могут также быть обнаружены, но не преобладать отложения IgG, IgM и C3-компонента комплемента [6, 7, 81–85]. По данным K. Lings и A. Vugum (2015), отложения C3-компонента комплемента обнаружены у 40 % больных с идиопатическим линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, но не были найдены у больных, у которых заболеванием было ассоциировано с приемом лекарственных средств [6].

У 19 % больных отложения IgA в зоне дермоэпидермального соединения носили смешанный линейно-гра-

нулярный характер, что затрудняет дифференциальную диагностику с герпетиформным дерматитом [22, 57]. В таких случаях для исключения герпетиформного дерматита Дюринга учитывают клинические проявления заболевания, отсутствие симптомов поражения тонкого кишечника [6, 22].

При назначении лечения больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом необходимо учесть возможную связь развития болезни с приемом лекарственных препаратов. В таких случаях необходимо прекратить прием причинно-значимого препарата [6].

Основным лекарственным препаратом для лечения больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом является дапсон, который назначают в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном [6, 7, 10, 23]. Показана эффективность терапии взрослых больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом при назначении дапсона в дозе 50–150 мг в сутки и/или преднизолона 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки. Детям дапсон назначали в дозе 0,5–2 мг/кг массы тела в сутки, преднизолон — в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки [6].

Однако у находившейся под нашим наблюдением пациентки терапия дапсоном не была эффективной. В случае неэффективности или непереносимости монотерапии дапсоном для системной терапии больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом или тяжелого течения заболевания могут быть использованы глюкокортикостероиды, сульфасалазин, метотрексат или иммунодепрессанты по выбору — циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклофосфамид, ритуксимаб, азатиоприн, внутривенные иммуноглобулины [1, 5–7, 22, 86, 87]. В случае тяжелого поражения слизистых оболочек сразу начинали терапию циклофосфамидом [22]. У нашей пациентки значительное улучшение было достигнуто после назначения преднизолона перорально в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки.

Для наружной терапии рекомендуются кортикостероидные препараты высокой и очень высокой активности [22]. При развитии рецидива заболевания на фоне терапии дозу назначаемого лекарственного препарата повышают [6].

Считается, что лечение не должно прекращаться до тех пор, пока не будут получены отрицательные результаты иммунофлуоресцентного исследования биоптата кожи из участка, в котором ранее обнаруживали свечение IgA [22, 88].

Отмечено, что в результате лечения клиническая ремиссия была достигнута у 36 % больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у 29 % больных на фоне терапии наблюдалось рецидивирующее течение болезни, у 35 % — высыпания сохранялись на всем протяжении лечения [22].

Длительность лечения детей, больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, до наступления ремиссии составила от 2 до 6 лет, в среднем 3,2 года. Продолжительность терапии взрослых больных составила от 1 месяца до 22 лет, в среднем 4,1 года [6]. T. Chorzeliski и соавт. (1991) отметили развитие клинической ремиссии в среднем через 5,6 года терапии [43].

Продолжительность лечения взрослых больных с идиопатическим линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом составила от 1 до 22 лет (в среднем 6,9 года). Более быстрое наступление ремиссии отмечено у больных линейным IgA-зависимым бул-

лезным дерматозом, ассоциированным с приемом лекарственных средств. В большинстве случаев высыпания у этих больных регрессировали в срок до 5 месяцев после отмены лекарственного препарата, с которым было связано развитие болезни [6].

Показано, что на прогноз заболевания не влияло присутствие IgG-депозитов и особенности локализации иммунных депозитов в зоне дермоэпидермального соединения. Для детей прогноз считается более благоприятным [22]. Отмечено наступление длительной ремиссии у 62 % детей [12].

Таким образом, для диагностики линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза необходимо не толь-

ко морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения, но и исследование биоптата видимо неповрежденной кожи методом прямой иммунофлюоресценции. Это исследование позволяет определить тип патогенных аутоантител, характер и локализацию их отложения в коже. Несмотря на данные литературы об эффективности дапсона в лечении больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у находившейся под нашим наблюдением больной терапия дапсоном была неэффективной, что потребовало отмены этого препарата и назначения системной терапии преднизолоном. Терапевтический эффект был достигнут в результате системной терапии преднизолоном в дозе 50 мг в сутки. ■

## Литература/References

- Egan C. A., Zone J. J. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol.* 1999;38:818–827.
- Zillikens D., Wever S., Roth A. et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol.* 1995;131:957–958.
- Bernard P., Vaillant L., Labeille B. et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol.* 1995;131:48–52.
- Nanda A., Dvorak R., Al-Sabah H., Alsaleh Q. A. Linear IgA bullous disease of childhood: an experience from Kuwait. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:443–447.
- Chaudhari S., Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis: A rare clinicopathologic entity with an unusual presentation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(10):43–46.
- Lings K., Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:466–471.
- Fortuna G., Marinkovich M. P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:38–50.
- Mintz E. M., Morel K. D. Clinical features, diagnosis, and pathogenesis of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):459–462.
- Wojnarowska F., Marsden R. A., Bhogal B., Black M. M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(5 Pt 1):792–805.
- Kanwar A. J., Sandhu K., Handa S. Chronic bullous dermatosis of childhood in north India. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:610–612.
- Kenani N., Mebazaa A., Denguezli M. et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:28–33.
- Khafri M., Khaled A., Karaa A. et al. Linear IgA bullous dermatosis: the more frequent bullous dermatosis of children. *Dermatol Online J.* 2010;16:2.
- Carpenter S., Berg D., Sidhu-Malik N. et al. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:45–48.
- Fortuna G., Salas-Alanis J. C., Guidetti E., Marinkovich M. P. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):988–994.
- Ho J. C., Ng P. L., Tan S. H., Giam Y. C. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):E40–E43.
- Nousari H. C., Costarangos C., Anhalt G. J. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):507–508.
- Navi D., Michael D. J., Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J.* 2006;12(5):12.
- McEvoy M. T., Connolly S. M. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:59–63.
- Van der Waal R. I., van de Scheur M. R., Pas H. H. et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2001;144:870–873.
- Shipman A. R., Reddy H., Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:461–468.
- Mavragani C. P., Asvesti K., Moutsopoulos H. M. Linear IgA dermatosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 2013;52:403–404.
- Gottlieb J., Ingen-Housz-Oro S., Alexandre M. et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case-series of 72 adults. *Br J Dermatol.* 2017;177 (1):212–222.
- Horiguchi Y., Ikoma A., Sakai R. et al. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol.* 2008;35 (11):737–743.
- Taniguchi T., Maejima H., Saito N. et al. Case of linear IgA bullous dermatosis-involved ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1284–1285.
- Paige D. G., Leonard J. N., Wojnarowska F. et al. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):779–782.
- Cooke N., Jenkinson H., Wojnarowska F. et al. Coexistence of psoriasis and linear IgA disease in a patient with recent herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(6):643–645.
- Takagi Y., Sawada S., Yamauchi M. et al. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):513–516.
- Tobon G. J., Toro C. E., Bravo J. C. et al. Linear IgA bullous dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):391–393.
- Collier P. M., Wojnarowska F., Welsh K. et al. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol.* 1999;141(5):867–875.
- Hendrix J. D., Mangum K. L., Zone J. J., Gammon W. R. Cutaneous IgA deposits in bullous diseases function as ligands to mediate adherence of activated neutrophils. *J Invest Dermatol.* 1990;94(5):667–672.

31. Spiegelberg H. L., Lawrence D. A., Henson P. Cytophilic properties of IgA to human neutrophils. *Adv Exp Med Biol.* 1974;45(0):67–74.
32. Fanger M. W., Shen L., Pugh J., Bernier G.M. Subpopulations of human peripheral granulocytes and monocytes express receptors for IgA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77(6):3640–3644.
33. Fanger M.W., Pugh J., Bernier G.M. The specificity of receptors for IgA on human peripheral polymorphonuclear cells and monocytes. *Cell Immunol.* 1981;60(2):324–334.
34. Fanger M. W., Goldstine S. N., Shen L. Cytofluorographic analysis of receptors for IgA on human polymorphonuclear cells and monocytes and the correlation of receptor expression with phagocytosis. *Mol Immunol.* 1983;20(9):1019–1027.
35. Fanger M. W., Goldstine S. N., Shen L. The properties and role of receptors for IgA on human leukocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;409:552–563.
36. Sibille Y., Delacroix D.L., Merrill W.W. et al. IgA-induced chemokinesis of human polymorphonuclear neutrophils: requirement of their Fc-alpha receptor. *Mol Immunol.* 1987;24(6):551–559.
37. Weisbart R. H., Kacena A., Schuh A., Golde D. W. GM-CSF induces human neutrophil IgA-mediated phagocytosis by an IgA Fc receptor activation mechanism. *Nature.* 1988;332(6165):647–648.
38. Egan C. A., Martineau M. R., Taylor T. B. et al. IgA antibodies recognizing LABD97 are predominantly IgA1 subclass. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):343–346.
39. Zone J. J., Taylor T. B., Kadunce D. P., Meyer L. J. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest.* 1990;85:812–820.
40. Zone J. J., Taylor T. B., Meyer L. J., Petersen M. J. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAG2. *J Invest Dermatol.* 1998;110:207–210.
41. Marinkovich M. P., Taylor T. B., Keene D. R. et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol.* 1996;106:734–738.
42. Guide S. V., Marinkovich K. D. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):719–727.
43. Chorzelski T. P., Jablonska S., Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of adults. *Clin Dermatol.* 1991;9(3):383–392.
44. Zillikens D. BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes. *Keio J Med.* 2002;51:21–28.
45. Hirako Y., Nishizawa Y., Sitaru C. et al. The 97-kDa (LABD97) and 120-kDa (LAD-1) fragments of bullous pemphigoid antigen 180/type XVII collagen have different N-termini. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1554–1556.
46. Zhou S., Ferguson D. J., Allen J., Wojnarowska F. The localization of target antigens and autoantibodies in linear IgA disease is variable: correlation of immunogold electron microscopy and immunoblotting. *Br J Dermatol.* 1998;139:591–597.
47. Darling T. N., Cardenas A. A., Beard J. S. et al. A child with antibodies targeting both linear IgA bullous dermatosis and bullous pemphigoid antigens. *Arch Dermatol.* 1995;131:1438–1442.
48. Ghohestani R. F., Nicolas J. F., Kanitakis J., Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol.* 1997;108:854–858.
49. Tsuchisaka A., Ohara K., Ishii N. et al. Type VII collagen is the major autoantigen for sublamina densa-type linear IgA bullous dermatosis. *J Invest Dermatol.* 2015;135:626–629.
50. Li X., Tsuchisaka A., Qian H. et al. Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins. *Eur J Dermatol.* 2015;25:418–423.
51. Seta V., Aucouturier F., Bonnefoy J. et al. Comparison of 3 type VII collagen (C7) assays for serologic diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1166–1172.
52. Zillikens D., Herzele K., Georgi M. et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999;113:947–953.
53. Allen J., Wojnarowska F. Linear IgA disease: the IgA and IgG response to the epidermal antigens demonstrates that intermolecular epitope spreading is associated with IgA rather than IgG antibodies, and is more common in adults. *Br J Dermatol.* 2003;149:977–985.
54. Lally A., Chamberlain A., Allen J. et al. Dermal-binding linear IgA disease: an uncommon subset of a rare immunobullous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:493–498.
55. Sakaguchi M., Bito T., Oda Y. et al. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1308–1313.
56. Venning V. A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29:453–458.
57. Leonard J. N., Haffenden G. P., Ring N. P. et al. Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol.* 1982;107:301–316.
58. Yaoita H., Katz S. I. Immunoelectron microscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* 1976;67:502–506.
59. Pehamberger H., Konrad K., Stingl G., Holubar K. Immunoelectron microscopy of linear dermatitis herpetiformis: report of a case. *Acta Derm Venereol.* 1977;57:462–465.
60. Dabrowski J., Chorzelski T. P., Jabłońska S. et al. The ultrastructural localization of IgA deposits in chronic bullous disease of childhood (CBDC). *J Invest Dermatol.* 1979;72:291–295.
61. Dabrowski J., Chorzelski T., Jabłońska S. et al. Immunoelectron microscopic studies in IgA linear dermatosis. *Arch Dermatol Res.* 1979;265:289–298.
62. Rantala I., Hietanen J., Soidinmäki H., Reunala T. Immunoelectron microscopic findings in oral mucosa of patients with dermatitis herpetiformis and linear IgA disease. *Scand J Dent Res.* 1985;93:243–248.
63. Bhogal B., Wojnarowska F., Marsden R.A. et al. Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol.* 1987;117:289–296.
64. Prost C., De Leca A.C., Combemale P. et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectron microscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol.* 1989;92:39–45.
65. Zambruno G., Manca V., Kanitakis J. et al. Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kD antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:884–888.
66. Chan L.S., Traczyk T., Taylor T.B. et al. Linear IgA bullous dermatosis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane autoantibodies. *Arch Dermatol.* 1995;131:1432–1437.
67. Kárpáti S., Stolz W., Meurer M. et al. Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are there two distinct types of this disease? *Br J Dermatol.* 1992;127:112–118.
68. Cauza K., Hinterhuber G., Sterniczyk B. et al. Unusual clinical manifestation of linear IgA dermatosis: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:S112–117.
69. Yamasaki Y., Hashimoto T., Nishikawa T. Dermatitis herpetiformis with linear IgA deposition: ultrastructural localization of in vivo bound IgA. *Acta Derm Venereol.* 1982;62:401–405.
70. Collier P. M., Kelly S. E., Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):407–411.
71. Sobjanek M., Sokolowska-Wojdylo M., Sztaba-Kania M. et al. Clinical and immunopathological heterogeneity of 22 cases of linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1131.
72. Jabłońska S., Chorzelski T. P., Rosinska D., Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of childhood (chronic bullous dermatosis of childhood). *Clin Dermatol.* 1991;9:393–401.
73. Gluth M. B., Witman P. M., Thompson D. M. Upper aerodigestive tract complications in a neonate with linear IgA bullous dermatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(7):965–970.

74. Chanal J., Ingen-Housz-Oro S., Ortonne N. et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169:1041–1048.
75. Torchia D., Caproni M., Del Bianco E. et al. Linear IgA disease presenting as prurigo nodularis. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):479–480.
76. Waldman M. A., Black D. R., Callen J. P. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(6):633–636.
77. Billet S. E., Kortuem K. R., Gibson L. E. et al. A morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol.* 2008;144(6):774–778.
78. Armstrong A. W., Fazeli A., Yeh S. W. et al. Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J Cutan Pathol.* 2004;31(5):393–397.
79. Khan I., Hughes R., Curran S. et al. Drug-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):715–717.
80. Collier P. M., Wojnarowska F., Millard P. R. Variation in the deposition of the antibodies at different anatomical sites in linear IgA disease of adults and chronic bullous disease of childhood. *Br J Dermatol.* 1992;127(5):482–484.
81. Kersting E., Goebeler M., Hamm H. et al. Subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose mit linearen Ablagerungen von IgA und IgG. *Hautarzt.* 2000;51:340–344.
82. Watanabe M., Tsunoda T., Tagami H. A subepidermal blistering dermatosis associated with coexistent IgG and IgA anti-dermal basement membrane zone antibodies; demonstration of IgG antibodies reactive against a 200-kDa dermal antigen. *Eur J Dermatol.* 2002;12:603–606.
83. Shimizu S., Natsuga K., Shinkuma S. et al. Localized linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:621–624.
84. Kakugawa T., Tomimura S., Hayashi T. et al. Interstitial pneumonia associated with linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis. *Respiration.* 2013;86:347–351.
85. Kromminga A., Scheckenbach C., Georgi M. et al. Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180. *J Autoimmun.* 2000;15:293–300.
86. Sandoval M., Farias M.M., Gonzalez S. Linear IgA bullous dermatosis: report of five cases in Chile. *Int J Dermatol.* 2012;51:1303–1306.
87. Ingen-Housz-Oro S., Bernard P., Bedane C. et al. Linear IgA dermatosis. Guidelines for the diagnosis and treatment. *Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie.* 2011;138(3):267–270.
88. Franzke C.-W., Tasanen K., Schäcke H. et al. Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J.* 2002;21:5026–5035.

### Информация об авторах

**Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Вадим Викторович Чикин\*** — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: platonova1105@gmail.com

**Мария Андреевна Нефедова** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Information about the authors

**Ludmila F. Znamenskaya** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Vadim V. Chikin\*** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: platonova1105@gmail.com

**Maria A. Nefedova** — Junior Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation