

На правах рукописи



Дрождина Марианна Борисовна

**Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной
пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Кошкин Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Соколовский Евгений Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии с клиникой, заведующий кафедрой

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» мая 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__»_____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пузырные дерматозы представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, клинически характеризующихся пузырями и эрозиями на кожных покровах и слизистых оболочках. По патогенетической характеристике их можно разделить на аутоиммунные и неаутоиммунные (J. Gosink, 2016). При аутоиммунных буллезных дерматозах патогенные аутоантитела могут обнаруживаться как в циркулирующей крови, так и непосредственно в очагах высыпаний, в то время как генетические факторы играют более значительную роль в патогенезе неаутоиммунных пузырных заболеваний кожи. Обе эти группы пузырных дерматозов могут быть классифицированы на внутриэпидермальные и субэпидермальные в зависимости от уровня поражения эпидермиса (M. Yang, 2019). Наиболее распространенными пузырными дерматозами являются пузырчатка и буллезный пемфигоид (БП).

В иммунологическом плане аутоиммунные пузырные дерматозы (АПД) характеризуются выявлением аутоантител, нацеленных на молекулы адгезии в коже и слизистой оболочке. В зависимости от целевых молекул адгезии и уровня образования пузырей, АПД классифицируются на пузырчатки (аутоантитела, нацеленные на десмосомальные белки и внутриэпидермальное образование пузырей) и пемфигоиды (аутоантитела, нацеленные на структурные белки дермо-эпидермального соединения и субэпидермальное образование пузырей) (C. Sadik et al., 2020). При пузырчатках связывание аутоантител приводит к нарушению эпидермальной адгезии, что клинически проявляется в виде вялых, легко вскрывающихся пузырей. При пемфигоидных заболеваниях линейное отложение аутоантител вдоль дермо-эпидермального соединения вызывает субэпидермальное образование напряженных пузырей с плотной покрывкой (S. Saschenbrecker, 2019).

Большинство АПД – потенциально опасные для жизни патологические процессы и с точки зрения патогенеза, и присоединяющихся осложнений, и побочных эффектов системной терапии, подавляющей иммунологическую активность.

К неаутоиммунным пузырным дерматозам (НПД) относятся: простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз, а также доброкачественная семейная пузырчатка (ДСП) (J.D. Fine, 2016; M.P. Konstantinou et al., 2023).

Несмотря на то, что пузырные дерматозы являются достаточно редко встречающейся группой заболеваний, нельзя недооценивать их значимость в виду выраженного влияния на качество жизни пациентов, присоединяющейся суперинфекции, дегидратации, электролитного дисбаланса, ограничения потребления пищи, изнуряющей клинической картины, которая при определенных обстоятельствах может иметь фатальные последствия не только по причине

патогенетических изменений в организме вследствие патологических процессов, но и в результате побочных эффектов системной терапии.

В настоящее время перед исследователями стоит ряд вопросов, касающихся доступных методов выявления, подходов к определению степени тяжести пузырных дерматозов, доступной и безопасной терапии и своевременной профилактики данной тяжелой группы заболеваний. Поиск новых диагностических и терапевтических методик для возможности использования в рутинной практике, не накладывая серьезного экономического бремени на пациента и государство, является важной, современной и своевременной стратегией. Понимая то, что длительное использование системной иммуносупрессии связано с серьезными побочными эффектами, имеется необходимость дальнейшего изучения патогенеза АПД и НПД с целью обоснования и поиска новых методик лечения, принципиально улучшающих качество жизни пациентов, минимизирующих проявления пузырных дерматозов и риск осложнений.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы исследовано и охарактеризовано большинство антигенов, распознаваемых аутоантителами при пузырчатке и пемфигоидных заболеваниях, патогенетические механизмы пузырных дерматозов изучены во многих аспектах. Например, собрана достаточная доказательная база, указывающая на то, что в основе БП, наиболее распространенного субэпидермального аутоиммунного буллезного заболевания, лежит выработка аутоантител, направленных против гемидесмосомных якорных белков BP180 и BP230 (D. Vaigrie et al., 2023). Однако, патогенетические механизмы, лежащие в основе потери дермально-эпидермальной адгезии, которые являются вторичными по отношению к связыванию аутоантител, остаются не полностью изученными. Эозинофильные инфильтраты и нередко выявляющаяся периферическая эозинофилия являются хорошо известными признаками БП. Эозинофилы были признаны также основным источником интерлейкина 31 – цитокина, играющего значительную роль в воспалении, связанном с зудом, при БП (E.Z. Ergun et al., 2023). Было выдвинуто предположение, что эозинофилы имеют строгую связь с анти-BP180 иммуноглобулин (Ig) E – аутоантителами, патогенная роль которых в БП все чаще признается в последние годы (K. Messingham et al., 2023). L. Lin et al. (2017) было доказано, что эозинофилы имеют решающее значение для IgE-опосредованного образования пузырей, показав, что связывание анти-BP180-NC16A IgE с базальными кератиноцитами индуцирует рекрутирование эозинофилов в гуманизированной высокоаффинной модели IgE-рецептора (FcεRI) мышей с БП. Есть предположение, что IgE играет одну из решающих ролей в запуске воспалительного каскада, в том числе и не только при БП, но и при ряде других пузырных дерматозов. Повышенные уровни общего IgE в сыворотке были обнаружены у пациентов с эндемической

листовидной пузырчаткой в Бразилии, единичные данные по повышению общего IgE были описаны у пациентов с вульгарной пузырчаткой (N. van Beek et al., 2016). Необходимо отметить, что эозинофилы являются основным источником тканевого фактора, инициатора свертывания крови, представляя собой важную связь с активацией каскада свертывания крови, вспомогательного механизма, способствующего образованию пузырей при БП. Целесообразно провести сравнение корреляции коагуляционных изменений и клинических проявлений БП, а также других пузырных дерматозов во время обострений и вне таковых.

В последнее время по всему миру появляется все больше данных исследований, посвященных влиянию недостаточности и дефицита витамина D на патогенез, степень тяжести и прогноз аутоиммунных и не аутоиммунных заболеваний (A.V. Marzano et al., 2012; C.F. Munns et al., 2016; Y. Oda et al., 2017; Y. Miao et al., 2020; C. Sirbe et al., 2022). Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D у населения России (Л.А. Суплотова и соавт., 2022; Л.В. Мачехина и соавт., 2024), целесообразно продолжить изучение корреляций данного состояния с дерматологическими заболеваниями, включая пузырные дерматозы.

Пристальное внимание в последние десятилетия уделяется и взаимосвязи главного комплекса гистосовместимости и различных пузырных дерматозов. В зарубежной литературе имеются данные о выявленной корреляции лейкоцитарных антигенов человека (HLA) с патогенезом вульгарной пузырчатки (ВП). HLA-A*10, DQB1*0503 и DRB1*0402 – аллели HLA, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ВП из Франции, Испании, Словакии, Италии, Германии, Бразилии и Северной Америки (C. Carcassi et al., 1996; M.F. González-Escribano et al., 1998; Z. Párnická et al., 2013; M.J. Brochado et al., 2016). Ассоциация гена гистосовместимости HLA-DQB1*0301 с полиморфизмом в митохондриальном аденозинтрифосфат-8-гене были описаны при БП (J. Russlies et al., 2019).

Вышеперечисленные направления исследований и гипотезы являются недостаточно изученными, требующими дальнейшего анализа их роли в патогенезе пузырных дерматозов, что, позволит предоставить новые возможности для терапии (в том числе таргетной) для данной группы заболеваний.

В то же время, некоторая ограниченность имеющихся данных для эффективного контроля за клиническим течением патологического процесса и возможными рисками развития рецидивов и осложнений ряда пузырных дерматозов предопределяет необходимость поиска новых возможностей для понимания патогенеза, прогнозирования течения и разработки персонализированных терапевтических подходов к их лечению, что определило направление данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки в соответствии с данными комплексных клинико-лабораторных и иммуногенетических исследований для разработки научно-обоснованных подходов к прогнозированию течения и персонализации терапии данных дерматозов.

Задачи:

1. Установить характер распределения антигенов HLA класса I (A, B) и генов HLA класса II (аллели локусов DRB1, DQA1, DQB1) у больных с пузырными дерматозами, выявить иммуногенетические предрасполагающие факторы дебюта ряда буллезных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки).

2. Определить частоту встречаемости генов HLA класса II (аллелей HLA-DRB1, DQB1) и их протективные свойства у пациентов с пузырными дерматозами (вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой).

3. Оценить значение общего IgE в патогенезе ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), выявить взаимосвязь уровня общего IgE со степенью тяжести патологического процесса при данных заболеваниях.

4. Оценить значение показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) в патогенезе ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), выявить взаимосвязь данных показателей со степенью тяжести патологического процесса при данных заболеваниях.

5. Исследовать взаимосвязь недостаточности и дефицита витамина D с патогенезом, частотой возникновения рецидивов и степенью тяжести ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), качеством жизни пациентов с вышеперечисленными заболеваниями и разработать подход к адьювантной терапии на основе применения Витамина Д3.

6. Разработать подход к патогенетической терапии больных доброкачественной семейной пузырчаткой на основе применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, направленного на FcεRI IgE и оценить его эффективность.

7. Исследовать эффективность генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб у больных вульгарной пузырчаткой.

Научная новизна

Впервые проведен анализ и определена структура заболеваемости пузырьными дерматозами в Кировской области за период 1985–2024 гг. в нозологическом, возрастном и гендерном аспектах. Изучены сопутствующие заболевания, возникающие осложнения, критерии постановки диагноза, особенности основной, поддерживающей и дополнительной терапии.

Впервые проведено комплексное изучение особенностей распределения антигенов гистосовместимости HLA класса I (A, B) и генов HLA класса II (аллели локусов DRB1, DQA1, DQB1), их фенотипических и гаплотипических сочетаний у пациентов Российской Федерации с рядом пузырьных дерматозов: ВП, БП и ДСП. Впервые определены предрасполагающие и протективные аллели гистосовместимости HLA-I, II в развитии данных пузырьных дерматозов. У носителей аллели HLA-DRB1*3 вероятность развития вышеуказанных пузырьных дерматозов повышается в 26,3 раз. У обладателей гена гистосовместимости DQB1*02 риск появления пузырьных дерматозов повышен в 26,6 раз. Превентивными свойствами в плане формирования данных заболеваний обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*303. Вероятность развития пузырьных дерматозов у женщин-обладателей генов DRB1*3 повышается в 29 раз, DQB1*02 – в 21,9 раз. У мужчин – носителей гена DRB1*3 – вероятность повышается в 23,7 раз, DQB1*02 – в 40 раз. Превентивными свойствами у женщин обладают гены гистосовместимости DRB1*15 и DQB1*17. Для носителей гена DRB1*3 вероятность развития ВП возрастает в 20,5 раз, БП – в 38 раз, ДСП – в 33,7 раз. У носителей гена DRB1*14 вероятность развития ВП повышается в 12,1 раз. У обладателей гена DQB1*02 риск развития ДСП увеличивается в 58,4 раза. Дополнительными протективными свойствами у пациентов с ВП обладают гены HLA DQB1*201 и DQB1*303, а для БП – DQB1*602-8 и DQA1*0103.

Впервые выявлена взаимосвязь показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) с пузырьными дерматозами. Обострение патологического процесса взаимосвязано с повышенным уровнем D-димера. Важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с БП.

Впервые установлено повышение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов с БП и ДСП во время обострения и зависимость степени тяжести патологических проявлений от данного показателя.

Впервые показана эффективность и целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, нацеленного на высокоаффинный рецептор FcεRI, взаимодействующий со свободным IgE у пациентов с ДСП и вызывающий активацию каскада аллергических реакций и антиген-независимые эффекты.

Впервые показана эффективность и целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб – синтетического (генно-инженерного) химерного

моноклонального антитела мыши/человека, обладающего специфичностью к CD20 антигену на поверхности В-лимфоцитов, у пациентов с ВП.

Впервые проведено изучение уровня витамина D в периферической крови у пациентов с ВП, БП и ДСП до и спустя 12 месяцев терапии препаратом Витамин Д3 8000 ЕД/сутки, которое позволяет определить новые патогенетические механизмы развития данных пузырных дерматозов, прогноз течения заболеваний и изменение качества жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленные маркеры групповой принадлежности по системе HLA у больных с пузырными дерматозами, с суб- и интраэпидермальным расположением пузырей при АПД и НПД, при различных нозологиях (ВП, БП, ДСП) расширяют понимание формирования иммуногенетических путей развития патологического процесса при ряде пузырных дерматозов и позволяют прогнозировать вероятность возникновения данных заболеваний у конкретного пациента с возможностью последующей разработки индивидуального плана рекомендаций по вторичной профилактике обострений процесса, а также провести дифференциальную диагностику на ранних этапах дебюта заболевания.

Установленная взаимосвязь ряда клинико-лабораторных показателей (D-димер, протромбин, фибриноген, общий IgE, уровень витамина D в периферической крови) позволяет прогнозировать клиническое течение ряда пузырных дерматозов, оптимизировать протоколы терапии и своевременной коррекции стратегии лечения пациентов с ВП, БП, ДСП с применением генно-инженерных биологических препаратов омализумаб и ритуксимаб, антикоагулянтов непрямого действия и препаратов Витамина Д3, что повлияет на оптимизацию результатов терапии.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научных знаний и поставленной целью.

Протокол проведения диссертационного исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (выписка из протокола №10/2024 от 20 мая 2024 года).

Проведено открытое, простое, ретро-проспективное, сравнительное, нерандомизированное исследование. В качестве объекта исследования рассматривались пациенты с пузырными дерматозами (ВП, БП, ДСП). В качестве предмета исследования – особенности клинико-лабораторных и иммуногенетических показателей при данных

патологических процессах, а также возможность прогнозирования и терапии с помощью патогенетических и адьювантных методов.

В общей сложности было произведено изучение данных, анализ историй болезней и обследование 153 больных с пузырьными дерматозами с 1985 по 2023 г. На первом этапе исследования было ретроспективно проанализировано 52 истории болезней пациентов с ВП за период с 1985 по 2017 гг. На втором этапе исследования, в соответствии с обозначенными критериями включения, был отобран 101 больной с вышеперечисленными пузырьными дерматозами. Исследование и анализ результатов проводились с 2017 по 2023 гг.

Среди исследуемых пациентов были выделены группы с учетом патоморфологической и клинической картины, а также в зависимости от проводимой терапии. В общей сложности были проанализированы 9 групп пациентов.

Исследование базировалось на принципах доказательной медицины и было направлено на реализацию поставленных задач, осуществлялось на основе комплекса современных общенаучных и специфических методов и подходов. В ходе проведения исследования были соблюдены основные методологические принципы (комплексность, целостность, объективность, достоверность), использовались клинические, иммунологические, иммуногенетические, иммуногистохимические, морфологические, статистические методы. Проведен анализ полученных результатов с целью определения наиболее значимых особенностей и оптимизации диагностических стандартов ряда аутоиммунных и неаутоиммунных пузырьных дерматозов, а также с целью разработки новых терапевтических подходов. При выполнении работы использовались российские и международные научные базы данных и информационные ресурсы: PubMed, Medscape, Google Scholar, e-library.

Анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых статистических методов анализа данных с использованием параметрических и непараметрических методов – использована программа STATISTICA-10, что обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций. Описательная статистика исследуемых качественных признаков представлена абсолютными значениями, удельным весом и их стандартными ошибками.

Положения, выносимые на защиту

1. Аллели гистосовместимости HLA I и II классов, их фенотипические и гаплотипические сочетания являются предрасполагающими и протективными факторами в развитии ряда пузырьных дерматозов (ВП, БП, ДСП).

2. У пациентов с БП и ДСП во время обострения определяется повышение уровня общего IgE в сыворотке крови.

3. У пациентов с пузырьными дерматозами выявлено повышение уровня D-димера как в общей группе, так и у пациентов во время обострения. При БП дополнительно установлено повышение уровня фибриногена.

4. У пациентов с пузырьными дерматозами (ВП, БП, ДСП) отмечается дефицит витамина D в сыворотке крови. Степень тяжести патологического процесса при пузырьных дерматозах не зависит от уровня витамина D в сыворотке. Определена корреляция референсного уровня витамина D в сыворотке со снижением частоты обострений и повышением качества жизни пациентов с пузырьными дерматозами (ВП, ДСП, БП). Поддерживающую терапию препаратом витамина D целесообразно использовать в качестве сопутствующей к основной терапии пузырьных дерматозов. Вспомогательная терапия препаратом витамина D не оказывает влияния на среднюю поддерживающую дозировку преднизолона у пациентов ВП, снижение степени тяжести патологического процесса во время обострений на фоне основной терапии применительно к пациентам с вышеуказанными пузырьными дерматозами.

5. Разработанный подход к патогенетической терапии больных ДСП на основе применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб позволяет повысить эффективность проводимого лечения и улучшить качество жизни больных.

6. Разработанный подход к патогенетической терапии ВП с использованием генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб – химерного моноклонального иммуноглобулинового антитела G, направленного против CD20, – предоставляет возможность эффективно и безопасно произвести терапию пациентов с ВП в торпидных к ранее проводимой терапии системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами случаях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пункту 4 «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП» и пункту 5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечивается применением современного и общепринятого научно-методического подхода, использованием сертифицированного медицинского оборудования и аналитических (статистических) методов интерпретации полученных результатов, достаточным количеством исследуемых пациентов. Дизайн исследования соответствует всем поставленным цели и задачам. Полученные результаты непротиворечивы, сопоставимы с результатами других авторов; публикациями по теме исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации логичны, аргументированы, выверены по результатам выполненных исследований, адекватно статистически обработаны. Вышеуказанное позволяет считать полученные результаты достоверными, а сделанные выводы обоснованными и вытекающими из результатов проведенных исследований.

Результаты исследования представлены и доложены на конгрессах, форумах и конференциях: Международной научно-практической конференции «Витебские дерматологические чтения» (Витебск, Беларусь, 2023); Научно-практической конференции «Дерматология особых локализаций» (Нижний Новгород, 2023); IX–X Кировском Международном дерматологическом Форуме «Актуальные вопросы дерматовенерологии, онкологии, эстетической и интегративной медицины» (Киров, 2023; 2024); Санкт-Петербургском форуме с международным участием: «Дерматозы аногенитальной области. Стандарты взаимодействия» (Санкт-Петербург, 2023); III Международной конференции INTEDECO: «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 2023); XIII научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа РОДВК (Казань, 2023); VIII Евразийском конгрессе дерматологии, косметологии и эстетической медицины (Астана, Казахстан, 2023); IV Всероссийской конференции: «Дерматология в возрастном аспекте: от педиатрии к гериатрии» (Киров, 2024); VIII Научно-практической ассамблеи по эстетической медицине, трихологии и дерматологии (Санкт-Петербург, 2024); Всероссийской конференции с международным участием «Батунинские дерматологические чтения» (Нижний Новгород, 2024); Научно-практической конференции с международным участием «Дерматология без границ» (Гродно, Беларусь, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Новосибирск – центр инноваций в медицине» (Новосибирск, 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на научно-проблемном совете ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 22 ноября 2024 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования применяются в практической деятельности КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; образовательном процессе на кафедрах дерматовенерологии и косметологии, госпитальной терапии, семейной медицины и поликлинической терапии, стоматологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертационной работы, разработан дизайн исследования, определены задачи и цель, проведен ретроспективный и проспективный анализ первичной документации, наблюдение и лечение всех пациентов, сбор первичных данных, организованы и регламентированы все этапы исследования. Совместно с руководством коллективов лабораторий получены все представленные в диссертационной работе научные результаты. Определение тематики работы, формулировка цели и задач, выбор и отработка методов, статистическая обработка и оценка полученных результатов исследования, формулировка положений, выносимых на защиту, выводы и практические рекомендации, написание диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 22 печатные работы, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования; 1 патент; 1 учебное пособие; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 247 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований (включая результаты и подходы к терапии пузырных дерматозов,

клинических примеров), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 67 рисунками. Список литературы состоит из 303 источников, в том числе 264 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Дизайн исследования

1 этап. Вид исследования: ретроспективное, открытое, простое, сравнительное научное исследование (проанализированы истории болезней из архива КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 1985 по 2017 годы у 52 больных с ВП в возрастном и гендерном аспектах). Изучены сопутствующие заболевания, возникающие осложнения, критерии постановки диагноза, особенности основной, поддерживающей и дополнительной терапии.

2 этап. Вид исследования: проспективное, открытое, простое, сравнительное научное исследование (включен 101 больной с пузырьными дерматозами: ВП – 49, БП – 28, ДСП – 24). Диагноз у каждого больного верифицировался на основании клинических признаков заболевания, анамнестических сведений, а также в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике и лечению дерматологических заболеваний от 2016 г.: проведение цитологического исследования (нахождение клеток Тцанка), данные гистологического исследования, реакции непрямой иммунофлюоресценции (аутоантитела к десмоглеину 1 и десмоглеину 3), иммуноферментного анализа (антитела к антигену буллезного пемфигоида BP180 и гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BP230). Исследование проводилось с 2017 по 2023 гг.

В ходе данного этапа исследования была оценена длительность заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия, степень тяжести каждого пузырьного дерматоза, имеющиеся фоновые заболевания, дерматологический индекс качества жизни (DLQI).

Были выделены следующие группы:

- I группа – общая – все обследованные (n=101): IA группа – больные с субэпидермальным расположением пузырей (n=28), IB группа – с интраэпидермальным расположением пузырей (n=73);
- II группа – больные с ВП (n=49);
- III группа – больные с ДСП (n=24);
- IV группа – больные с БП (n=28);
- V группа – пациенты в стадию обострения (n=64);

- VI группа – пациенты в стадию ремиссии (n=37).

Произведена оценка клинико-лабораторных показателей у всех пациентов: общий IgE, коагуляционные показатели (протромбин, фибриноген, D-димер), 25-гидроксивитамин D (25ОН-Vit D).

Произведено типирование генов гистосовместимости HLA-I (A, B), II (DQA1*, DQB1*, DRB1*) у всех пациентов, выделены ассоциированные и протективные гены.

Первоначально определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных пузырными дерматозами независимо от нозологической формы болезни. После этого определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных в зависимости от пола. Далее определяли эти же ассоциации в зависимости от уровня расположения пузыря. Наконец, определяли эти ассоциации в зависимости от нозологической формы отдельно для больных ВП, ДСП и БП.

3 этап. Изучение эффективности и безопасности применения патогенетической и адьювантной терапии пузырных дерматозов.

Были выделены следующие группы:

- 1 группа – получавшие генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб (n=8);
- 2 группа – получавшие генно-инженерный биологический препарат омализумаб (n=5);
- 3 группа – получавшие/не получавшие витамин D: 3А группа – получавшие витамин D (n=46), 3В группа – не получавшие витамин D (n=55).

Произведена оценка эффективности применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб (химерное моноклональное антитело IgG человека и мыши, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20) у больных ВП.

Произведена оценка эффективности применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, направленного на FcεRI IgE больных ДСП.

Разработан подход к адьювантной терапии на основе применения препарата Витамина Д3.

Произведена оценка и анализ результатов терапии.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) в стадии обострения и ремиссии.

Критерии невключения в исследование: недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С, туберкулез), страдающие алкоголизмом, наркоманией; беременные и кормящие женщины, не подписавшие информированное добровольное согласие на участие в

исследовании, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по каким-либо причинам или принявшие добровольное решение выбыть из исследования по собственным соображениям.

Критерии преждевременного выбывания из исследования: развитие аллергической реакции/непереносимости на применяемые в исследовании лекарственные средства; несоблюдение режима использования лекарственных средств; развитие состояний или осложнений любого характера, при наличии которых дальнейшее участие в исследовании, по мнению врача-исследователя, может представлять угрозу для жизни и здоровья пациента; начало приема пациентом других лекарственных средств; наличие медицинских показаний или возникновение нежелательных явлений, которые могут быть расценены как связанные с использованием применяемых в исследовании лекарственных средств; наступление беременности.

Методы исследования

Показатели коагуляции. Показатели коагуляции были определены у всех пациентов. Исследовались уровни протромбина, фибриногена, D-димера. Протромбин определяли автоматическим клотинговым методом по стандарту NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), фибриноген – автоматическим методом по Клаусу. D-димер определялся автоматическим иммунотурбидиметрическим методом и количественным определением активности в плазме. Исследование данных показателей осуществлялось на автоматических анализаторах гемостаза «STA-R Max» и «STA-Compact Max» с контрольным материалом STA-SYSTEM и Liatest Control STA, ежедневным внутрилабораторным контролем качества с использованием двух уровней контрольного материала. Внешняя оценка качества лабораторных исследований производилась посредством EQAS БиоРад, США, Coagulation Program с использованием программы «Коагуляция».

Общий иммуноглобулин E и 25-гидроксивитамин D. Данные показатели определяли автоматическим электро-хемилюминесцентным иммуноанализом, количественным определением NCCLS в сыворотке и плазме на модульной платформе для биохимического и иммунохимического анализа с принадлежностями Cobas 8000 ROCHE и автоматическом иммунохимическом анализаторе UniCel® DxI 800 Beckman Coulter с контрольным материалом Lymphochek Immunoassay Plus Control, BIO-RAD, ежедневным внутрилабораторным контролем качества с использованием трех уровней контрольного материала. Внешняя оценка качества лабораторных исследований осуществлялась посредством EQAS, БиоРад, США, Immunoassay (Monthly) Program, в ежемесячной программе по иммунохимии.

Методы тканевого типирования. Иммунологическое типирование антигенов HLA класса I проводили в микролимфоцитотоксическом тесте с сыворотками фирмы «Гисанс» (г. Санкт-Петербург, Россия). Лимфоциты для постановки реакции выделяли из периферической крови с консервантом КЗ-ЭДТА методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием раствора фиколл-верографина, затем клетки дважды отмывали раствором Хэнкса фирмы «ПанЭКО» (г. Москва, Россия). Полученную клеточную взвесь доводили до концентрации 3000–4000 лимфоцитов в 1 мм^3 . Пробу выполняли в 60-луночных микропланшетах Терасаки, в каждую лунку которых были внесены под тяжелое минеральное масло антилейкоцитарные гистотипирующие сыворотки в объеме 1 мкл. Микропланшеты с сыворотками хранили в холодильнике при температуре минус 40°C – 50°C и размораживали непосредственно перед использованием. Шприцем Гамильтона в каждую лунку добавляли по 1 мкл полученной суспензии лимфоцитов и инкубировали микропланшеты 30 минут в термостате при 37°C . Лиофилизированный кроличий комплемент разводили в 1 мл дистиллированной воды. После инкубирования планшетов вносили по 5 мкл комплемента во все лунки и выдерживали планшеты при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем в лунки добавляли по 3 мкл 1% раствора трипанового синего, который окрашивает только лизированные клетки. Учет результатов реакции проводили под контролем микроскопа при увеличении 100х. При этом жизнеспособные лимфоциты представляли собой мелкие, блестящие неокрашенные образования, тогда как мертвые лимфоциты – крупные, темноокрашенные, с размытыми контурами клетки. Степень реакции оценивали в баллах, положительным считали результат при наличии в лунке более 10% нежизнеспособных клеток (в отрицательном контроле с неиммунной сывороткой АВ(IV) не должно наблюдаться более 5–10% погибших лимфоцитов).

Специфичности HLA класса II (HLA-аллели локусов DRB1, DQA1 и DQB1) выявляли методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с набором реагентов фирмы «ДНК-Технология» (г. Москва, Россия). Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) получали с помощью набора реагентов «ПРОБА-РАПИД ГЕНЕТИКА», как было описано выше. Для типирования специфичностей локуса DRB1* использовали готовые стрипы А и В со смесью для амплификации, запечатанной парафином. В каждую лунку вносили по 10 мкл раствора Taq полимеразы и по 20 мкл минерального масла. Добавляли по 5 мкл исследуемых образцов в каждую пробирку стрипов, после чего помещали их в прибор. Запускали программное обеспечение RealTime_PCR в режиме «Работа с прибором». Для типирования локусов DQA1* и DQB1* готовили смесь ПЦР-буфера с Taq-АТ-полимеразой, смешивая в отдельной пробирке: $10 \times (N+1)$ мкл ПЦР-буфера; $0,5 \times (N+1)$ мкл Taq-АТ-полимеразы; где N — количество промаркированных пробирок. В пробирки вносили по 10 мкл готовой смеси, по 20 мкл соответствующей смеси для амплификации, по 20 мкл минерального масла. В соответствующие

пробирки для исследуемых образцов добавляли по 5 мкл выделенного из образцов препарата ДНК в соответствующие пробирки для исследуемых образцов и устанавливали их в прибор ДТ-96. Запускали программное обеспечение RealTime_PCR в режиме «Работа с прибором». Набор реагентов позволяет выявлять 13 групп аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) и 11 групп аллелей гена DQB1 (DQB1*0201, 0301, 0302, 0303, 0305, 0401-2, 0501, 0502/4, 0503, 0601, 0602-8).

Чтобы определить степень ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами, был рассчитан критерий относительного риска (RR). Кроме того, рассчитывались этиологические (EF) и профилактические (PF) фракции.

Методы статистического анализа

Статистический анализ и расчет выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 22.0 (IBM Inc., Армонк, Нью-Йорк). Описательная статистика содержала среднее значение, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку среднего, 95% доверительный интервал, а также медиану и квартили.

Нормальность данных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Непарный t-критерий использовали для сравнения описательной статистики пациентов с пузырными дерматозами и контрольной группы. Тот же тест был использован для сравнения параметров пациентов с пузырными дерматозами с нормальным уровнем витамина D и пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D. Медиана показателей активности заболевания и показателей качества жизни в двух группах пациентов с пузырными дерматозами до и после 12-месячного применения витамина D сравнивались с использованием теста Манна-Уитни.

Категориальные данные сравнивались с использованием критерия ассоциации Хи-квадрат (χ^2). При числе наблюдений в группе ≤ 5 для критерия хи-квадрат применяли точный критерий Фишера.

Частоту встречаемости изучавшихся HLA-генов определяли как процентное соотношение индивидов, несущих ген, к общему числу обследованных в группе. Для вычисления частоты фенотипов и гаплотипов использовали отдельные расчеты для локусов A и B, а частоту гаплотипов рассчитывали по формуле, предложенной P. Mattius et al. (1970).

При нулевых частотах и значениях менее 5 в одном из полей таблицы с четырьмя полями использовался двусторонний критерий Фишера, скорректированный с учетом количества генов.

Чтобы определить степень ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами, был рассчитан критерий относительного риска (RR). В случае, когда одно из значений было 0, использовалась формула Дж. Холдейна (1956). При RR, равном 2,0 или более, имеется положительная связь симптома с заболеванием,

то есть существует предрасположенность к манифестации заболевания. Если значение $RR < 1,0$, отмечается устойчивость индивидуума к этой патологии. Этиологическая фракция (EF) описывает силу положительной связи и рассчитывается при $RR > 2,0$, т. е. подтверждает предрасположенность к развитию заболевания. Профилактическая (PF) фракция характеризует силу отрицательной ассоциации и вычисляется при $RR < 1,0$.

Вычисление популяционно-генетических характеристик осуществляли с использованием программы «Antigen».

Методы терапии

В группу для получения генно-инженерного биологического препарата **ритуксимаб** было отобрано 8 человек с тяжелой степенью тяжести ВП: 4 мужчины, 4 женщины. Диагнозы у пациентов верифицированы клинически, патоморфологически и с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Терапию начинали в виде двукратной, внутривенной, капельной инфузии ритуксимаба по 1000 мг с интервалом в 2 недели на фоне приема преднизолона в той же дозе, на которой находились до начала терапии ритуксимабом. После стабилизации процесса (активной эпителизации имеющихся эрозий, отсутствия появления свежих буллезных и эрозивных элементов), отсутствия субъективной симптоматики в виде боли и жжения, начинали постепенно снижать суточную дозу преднизолона по 1,25 мг, не чаще 1 раз в 2 недели, вплоть до полной отмены через 5–6 месяцев. У всех пациентов до начала терапии и по окончании лечения определяли степень тяжести патологического процесса с применением индекса площади поражения при пузырчатке (PDAI) и индекс качества жизни DLQI.

Пациенты, отобранные в группу для получения генно-инженерного биологического препарата **омализумаб**, получали препарат подкожно, в дозе 300 мг на неделях 0, 4; 8; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 42.

В группу для проведения терапии омализумабом было отобрано 5 пациентов (3 мужчин и 2 женщины) с ДСП. Диагнозы верифицированы клинически, подтверждены патоморфологически. Все пациенты включены в исследование во время обострения патологического процесса, клинические проявления наблюдались не менее чем в трех анатомических зонах, степень тяжести патологического процесса определялась индексом PDAI. Индекс качества жизни DLQI определялся до начала терапии и по окончании лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб.

Для проведения сравнительного исследования по применению **препарата витамина D** было сформировано 2 группы пациентов с вышеперечисленными пузырьными дерматозами.

Уровень 25ОН-Vit D оценили у всех исследуемых пациентов до начала исследования и через 12 месяцев терапии холекальциферолом.

В первую группу вошли пациенты с пузырьными дерматозами (ВП, ДСП, БП), получающие препарат Витамин Д3 8000 ЕД/сутки (46 человек, из них 36 в стадию обострения, 10 – в стадию ремиссии), во вторую – не получавшие препарат Витамин Д3 8000 ЕД (55 человек, из них 28 в стадию обострения, 27 – в стадию ремиссии). Наблюдали пациентов в процессе приема препарата Витамин Д3 8000 ЕД/сутки в течение 12 месяцев с регистрацией количества рецидивов за данный период на фоне приема препарата Витамин Д3 8000 ЕД/сутки и повторной оценкой PDAI и индекса степени тяжести и площади поражения при буллезном пемфигоиде (BPDAI) во время каждого обострения. У всех пациентов определяли индекс DLQI до начала терапии препаратом Витамин Д3 8000 ЕД/сутки и спустя 12 месяцев терапии. У всех пациентов фиксировали обострения в течение года, определяли степень тяжести патологического процесса во время обострений. Результаты сравнивали с аналогичными данными, полученными ретроспективно при анализе историй болезней данных пациентов.

Результаты 1 этапа исследования

Возраст пациентов составил от 37 до 90 лет. Средний возраст – 63,5 лет. Из них: мужчин – 20 (38,5%), женщин – 32 (61,5%). Заболеваемость по нозологиям распределилась следующим образом: 43 пациента с истинной пузырчаткой (82,7%), 7 пациентов с себорейной пузырчаткой (13,5%), 2 пациента с вегетирующей пузырчаткой (3,8%). Возраст дебюта заболевания составил 37–65 лет (в среднем 51 год), продолжительность заболевания 1–34 года (в среднем 17,5 лет), среднее число обострений за год – 2,9. Отягощенный наследственный анамнез по ВП отмечался у 10 пациентов (19,2%). Диагностика заболевания основывалась на выявлении клеток Тцанка в нативных мазках-отпечатках и гистологическом исследовании. Средняя продолжительность госпитализации составила 66,6 дней, максимальное количество госпитализаций одного пациента составило 11 раз. Первичный патологический процесс осложнился у 17 пациентов (32,7%): у 12 пациентов возникли цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность и венозный тромбоз, у 6 – гнойные осложнения, у 4 пациентов – синдром Иценко-Кушинга, у 1 пациента – кератит, у 1 пациента – стероидные язвы желудка и 12-перстной кишки, у 2 пациентов – депрессивный синдром. В процессе лечения все пациенты получали глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), максимальная доза составила 100 мг преднизолона в сутки (средняя ударная доза 55 мг преднизолона в сутки). Средняя минимальная поддерживающая доза преднизолона составила 15 мг в сутки. Часть пациентов – 7 (13,5%) человек – наряду с преднизолоном получала адъювантную терапию (метотрексат).

Анализ выбранных дозировок назначенного всем пациентам преднизолона для купирования периода обострения были ниже регламентированных в федеральных клинических рекомендациях (2016) в среднем на 31,2%, а последующая поддерживающая терапия – ниже

регламентированных дозировок в среднем на 25%, что позволило минимизировать риски побочных эффектов от проводимой системной ГКС-терапии и улучшить общее состояние пациентов без ущерба общей результативности системной терапии.

Результаты 2 этапа исследования

Средний возраст обследованных больных составил 61,4 года.

В процессе сбора анамнестических данных у пациентов были выявлены следующие варианты сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистая система – 72 человека (71,3 %); заболевания нервной системы – 61 человек (60,4 %), заболевания желудочно-кишечного тракта – 53 человека (52,5 %), заболевания опорно-двигательной системы – 38 человек (37,6%), сахарный диабет – 26 человек (25,7 %), другие заболевания – 14 человек (13,9 %). Кроме того, были выявлены следующие особенности, связанные с дебютом заболевания: 5 пациентов (10 %) с ВП начало патологического процесса связали с приемом лекарственных препаратов (фуросемид, амоксициллин), 6 пациентов (21%) с БП – с приемом ингибиторов дипептилпептидазы-4 и каптоприлом.

Пациенты с тяжелым течением вышеперечисленных пузырных дерматозов ($PDAI \geq 25$, $BPDAI \geq 57$) составили 23 человека, с умеренно-тяжелым течением ($PDAI 11-24$, $BPDAI 20-56$) – 22 человека, с легким течением ($PDAI \leq 10$, $BPDAI \leq 19$) – 19 человек; в стадию ремиссии ($PDAI = 0$, $BPDAI = 0$) – 37 человек.

В зависимости от тяжести заболевания 49 пациентов с ВП были разделены на 4 группы: легкая ($n=8$; 16,3%); умеренная ($n=7$; 14,3%); тяжелая степень ($n=6$; 12,2%), ремиссия ($n=28$; 57,2%) (Рисунок 31). Баллы PDAI варьировали от 6 до 10 – для легкого, от 9 до 24 – для умеренного и от 25 до 39 – для тяжелого. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ВП в период обострения составило $17,38 \pm 10,36$ (доверительный интервал (ДИ) 12,66–22,10; доверительная вероятность (ДВ) 95%). Средний балл Physician's Global Assessment (PGA) — 2 (умеренное заболевание).

Аналогично на 4 группы были разделены и пациенты с ДСП в зависимости от степени тяжести патологического процесса: легкая ($n=2$; 8,3%); умеренная ($n=9$; 37,5%); тяжелая степень ($n=9$; 37,5%); ремиссия ($n=4$; 16,7%) (Рисунок 32). Баллы PDAI варьировали от 1 до 8 для легкого, от 12 до 23 для умеренного и от 27 до 45 – для тяжелого. Среднее значение PDAI у всех пациентов с ДСП составило $23,05 \pm 10,61$ (ДИ 18,08–28,02; ДВ 95%).

В зависимости от тяжести заболевания 28 пациентов с БП были разделены на 4 группы: тяжелая степень ($n=8$; 28,7%), умеренная ($n=6$; 21,4%), легкая ($n=9$; 32%), ремиссия ($n=5$; 17,9%). Баллы BPDAI варьировали от 6 до 19 для легкого, от 22 до 29 для умеренного и от 34 до 69 для тяжелого течения БП.

Среднее значение ВРДАІ у всех пациентов при включении в исследование составляло $33,61 \pm 22,42$ (ДИ 23,91–43,30; ДВ 95%), а средний балл РGA – 2 (умеренное заболевание). Были использованы следующие значения: для определения легкой степени тяжести ≤ 19 , умеренной ≥ 20 и ≤ 56 и тяжелой ≥ 57 . При выборе этих критериев мы руководствовались опубликованными данными W. Masmoudi et al. (2021).

Исследование иммуногенетических показателей было осуществлено у всех пациентов. Контрольные группы состояли из представителей восточно-европейского населения (русских) центральной части России. Группу сравнения по показателям уровня 25ОН-Vit D, общего IgE, протромбина, фибриногена, D-димера в сыворотке крови составили здоровые пациенты аналогичной возрастной группы (101 человек). Группу сравнения по генам гистосовместимости HLA составили 795 образцов сравнения для генов HLA класса I. Для генов HLA класса II группы сравнения составили: по HLA DRB1 – 103 здоровых человека, HLA DQA1 – 610 человек, HLA DQB1 – 103 человека.

Систематизированные данные по обследованным группам представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных лиц

Группы обследованных	Всего, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст, лет	Давность заболевания, лет
ВП	49	15 (30,6)	34 (69,4)	36–89	1–27
ДСП	24	8 (33,3)	16 (66,7)	35–68	2–21
БП	28	10 (35,7)	18 (64,3)	57–83	1–3
Интраэпидермальное расположение пузырей (ВП, ДСП)	73	23 (31,5)	50 (68,5)	35–89	1–27
Субэпидермальное расположение пузырей (БП)	28	11 (39,3)	17 (60,7)	57–83	1–3
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DRB1 и HLA-DQB1	103	35 (33,9)	68 (66,1)	50–85	Не применимо
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DQA1	610	250 (40,9)	380 (59,1)	42–80	Не применимо

Изменение уровня общего иммуноглобулина E и его влияние на течение заболевания у пациентов с пузырными дерматозами

У всех исследуемых пациентов оценили уровень общего IgE. Полученные результаты сравнивали с анализом результатов контрольной группы, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (71 женщина и 30 мужчин в возрасте 26–86 лет), проживающих в Центральной России.

Полученные данные указывают на то, что уровень общего IgE в сыворотке исследуемых пациентов с пузырьными дерматозами из общей группы с учетом СОС был значительно выше референсных значений (219,61±57,04 МЕ/мл; n=101; ДИ 106,45–332,77; ДВ 95%) по сравнению с контрольной группой, где значения уровня общего IgE определялись в пределах референсных данных (среднее значение 80,56±8,93 МЕ/мл). Сравнение с помощью критерия Стьюдента также выявило достоверные различия в общей группе больных пузырьными дерматозами по сравнению с группой контроля (p=0,017).

Среднее значение уровня общего IgE в группе больных с пузырьными дерматозами во время обострения составило 301,25±87,53 МЕ/мл (n=64). При этом, в группе пациентов с тяжелым обострением процесса (PDAI ≥ 25; BPDAI ≥ 30) общий IgE был равен 606,64±227,98 (n=23; Me=171,20); в группе пациентов с умеренно-тяжелым обострением (PDAI 11–24; BPDAI 20–29) общий IgE составил 147,79±34,54 (n=22; Me=86,13) и 109,26±44,35 МЕ/мл (n=19; Me=39,84) в группе больных с легкой степенью тяжести обострения (PDAI ≤ 10; BPDAI ≤ 19). В общей группе пациентов с ремиссией среднее значение общего IgE составило лишь 78,39±24,58 МЕ/мл (n=37; Me=17,64). Таким образом, были определены статистически значимые различия в группе пациентов с обострением патологического процесса: уровни IgE в сыворотке были повышены у 53,12% пациентов с пузырьными дерматозами по сравнению с 16,73% в контрольной группе. Критерий Стьюдента показал статистически значимые различия при сравнении контрольной группы и группы больных с пузырьными дерматозами в период обострения (p=0,002). Напротив, при сравнении пациентов с пузырьными дерматозами в период ремиссии и контрольной группы, отличия выявлены не были (p=0,918). Также необходимо отметить, что максимальные значения общего IgE выявлялись в нашем исследовании у больных ДСП и БП с самым тяжелым течением патологического процесса во время обострения.

Полученные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение уровней общего IgE у исследуемых пациентов и группы контроля

IgE общ., МЕ/мл	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max	p
					Нижняя граница	Верхняя граница			
Опытная	101	219,61	573,21	57,04	106,45	332,77	1,69	4926,0	
Контрольная	101	80,56	89,74	8,93	62,84	98,28	0,70	504,9	
Обострение									
Опытная	64	301,25	700,20	87,53	126,34	476,15	1,69	4926,0	0,002
Контрольная	101	80,56	89,75	8,93	62,84	98,28	0,70	504,9	
Ремиссия									
Опытная	37	78,39	149,54	24,59	28,53	128,25	2,18	665,4	0,918
Контрольная	101	80,56	89,75	8,93	62,84	98,28	0,70	504,9	

По нозологиям полученные данные распределились следующим образом. В группе пациентов с ВП среднее значение общего IgE составило $57,56 \pm 11,41$ МЕ/мл ($n=49$); с тяжелым обострением $122,40 \pm 29,49$ МЕ/мл ($n=6$; $Me=105,46$); с умеренно-тяжелым обострением $102,57 \pm 49,55$ МЕ/мл ($n=7$; $Me=68,86$); с легким обострением – $31,70 \pm 13,94$ МЕ/мл ($n=8$; $Me=18,41$); с ремиссией $39,89 \pm 12,21$ МЕ/мл ($n=28$; $Me=13,78$). Расчеты с применением парного критерия Стьюдента не выявили достоверных различий по показателю общего IgE при сравнении группы больных ВП с группой контроля ($p=0,13$).

В группе пациентов с ДСП среднее значение общего IgE составило $317,60 \pm 104,20$ МЕ/мл ($n=24$; ДИ 102,04–533,16; ДВ 95%) вне зависимости от обострения и ремиссии. В группе с тяжелым обострением ДСП среднее значение общего IgE составило $669,93 \pm 233,02$ МЕ/мл ($n=9$; $Me=364$); с умеренно-тяжелым – $132,70 \pm 60,38$ МЕ/мл ($n=9$; $Me=52,12$); с легким обострением – $133,55 \pm 30,95$ МЕ/мл ($n=2$); у пациентов с ремиссией $32,92 \pm 15,64$ МЕ/мл ($n=4$; $Me=27,53$). Сравнение общего IgE по критерию Стьюдента между группой больных ДСП и контрольной группой выявило достоверные отличия ($p<0,001$).

Пациенты с БП также продемонстрировали значительное повышение уровня общего IgE. Так, в общей группе больных БП уровень общего IgE составил $419,21 \pm 177,89$ МЕ/мл ($n=28$); с тяжелым обострением – $898,63 \pm 601,19$ МЕ/мл ($n=8$; $Me=159,00$); с умеренно-тяжелым обострением $223,19 \pm 67,06$ МЕ/мл ($n=6$; $Me=273,35$); с легким обострением – $172,79 \pm 89,32$ МЕ/мл ($n=9$; $Me=98,67$); с ремиссией $330,89 \pm 126,64$ МЕ/мл ($n=5$; $Me=210,10$). Сравнение по критерию Стьюдента выявило достоверные отличия с контрольной группой ($p<0,001$).

Полученные результаты отображены Рисунке 1.

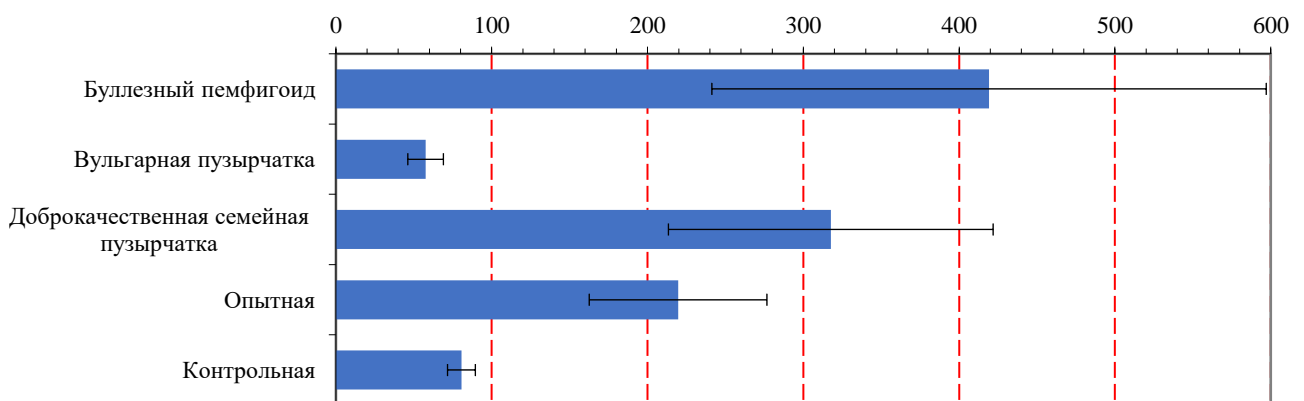


Рисунок 1 – Сравнение показателей общего IgE в сыворотке крови у пациентов с пузырьными дерматозами

Таким образом, статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с ДСП и БП коррелирует с обострением и со степенью тяжести патологического процесса. Исходя

из этого, можно сделать вывод о том, что следует определять уровень общего IgE у пациентов с ДСП и БП, особенно во время рецидива заболевания. Оценка уровня данного маркера может стать дополнительным аргументом при принятии решения о выборе альтернативной терапии селективными иммунодепрессантами при отсутствии эффекта от базисной терапии ДСП с использованием топических комбинированных лекарственных средств, системных антибактериальных и ГКС препаратов.

Изменение коагуляционного потенциала и его влияние на течение заболевания у пациентов с пузырьными дерматозами

Среднее значение протромбина с учетом СОС в общей группе пациентов с пузырьными дерматозами составило $107,59 \pm 1,86\%$ (референсные значения 70–130%). Не было выявлено корреляции данного показателя и со степенью тяжести патологического процесса: при тяжелом обострении среднее значение протромбина было равно $106,10 \pm 5,40\%$ ($n=23$; ДИ 94,91–117,30; ДВ 95%; Me=105,00); при умеренно-тяжелом обострении $104,00 \pm 3,50\%$ ($n=21$; ДИ 96,70–111,30; ДВ 95%; Me=100,60); при легком обострении $113,53 \pm 3,90\%$ ($n=19$; ДИ 105,33–121,73; ДВ 95%; Me=113,00); при ремиссии $107,51 \pm 2,49\%$ ($n=37$; ДИ 102,47–112,55; ДВ 95%; Me=100,00). Критерии сравнения Стьюдента и Манна-Уитни не выявили корреляции со значениями протромбина ни при обострении пузырьных дерматозов, ни при ремиссии в сравнении с группой контроля ($p=0,139$ и $p=0,185$ соответственно).

Средний уровень фибриногена с учетом СОС также не продемонстрировал корреляции с патологическим процессом при пузырьных дерматозах. Так, в общей группе, средний показатель фибриногена составил $359,90 \pm 9,88$ мг/дл (референсные значения 190–430 мг/дл). При тяжелом обострении среднее значение фибриногена было равно $385,91 \pm 15,89$ мг/дл ($n=23$; ДИ 352,96–418,86; ДВ 95%; Me=375,00); при умеренно-тяжелом обострении $367,43 \pm 26,58$ мг/дл ($n=21$; ДИ 311,98–422,880; ДВ 95%; Me=360,00); при легком обострении $371,16 \pm 26,85$ мг/дл ($n=19$; ДИ 314,76–427,559; ДВ 95%; Me=390,00); при ремиссии $333,68 \pm 13,70$ мг/дл ($n=37$; ДИ 305,89–361,46; ДВ 95%; Me=330,00). Критерии Стьюдента и Манна-Уитни не выявили достоверной корреляции как в общей группе пациентов с пузырьными дерматозами ($p=0,25$), так и по данному показателю у пациентов в период обострения ($p=0,442$) и в период ремиссии ($p=0,381$).

В общей группе пациентов с пузырьными дерматозами среднее значение D-димера с учетом СОС составило $0,85 \pm 0,11$ мкг/мл (референсные значения 0,05–0,5 мкг/мл). При тяжелом обострении среднее значение D-димера было равно $1,33 \pm 0,38$ мкг/мл ($n=23$; ДИ 0,54–2,13; ДВ 95%; Me=0,43); при умеренно-тяжелом обострении $0,73 \pm 0,16$ мкг/мл ($n=21$; ДИ 0,54–2,13; ДВ 95%; Me=0,45); при легком обострении $0,68 \pm 0,13$ мкг/мл ($n=19$; ДИ 0,39–0,96; ДВ 95%; Me=0,49); при ремиссии $0,70 \pm 0,15$ мкг/мл ($n=37$; ДИ 0,40–1,01; ДВ 95%; Me=0,35).

Критерий Манна-Уитни выявил достоверную корреляцию в общей группе пациентов с пузырьными дерматозами по сравнению с контрольной группой по повышенному уровню D-димера ($p=0,008$). В период обострения по критерию Манна-Уитни повышенный уровень D-димера также достоверно отличается у больных с пузырьными дерматозами по сравнению с группой контроля ($p=0,002$). В период ремиссии такую корреляцию получить не удалось.

Полученные результаты выглядели представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Значения уровней протромбина, фибриногена, D-димера у пациентов в общей группе пузырьных дерматозов

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max	p
					Нижняя граница	Верхняя граница			
Протромбин, %									
Опытная	100	107,59	18,62	1,86	103,90	111,29	40	155	>0,05
Контрольная	101	112,84	22,55	2,24	108,39	117,30	57,9	207,5	
Фибриноген, мг/дл									
Опытная	100	359,90	98,76	9,87	340,30	379,49	170	610	0,25
Контрольная	101	461,38	880,84	87,64	287,49	635,27	180	8530	
D-димер, мкг/мл									
Опытная	100	0,85	1,14	0,11	0,62	1,07	0,13	8,71	0,918
Контрольная	101	0,69	1,16	0,12	0,46	0,92	0,11	7,12	

Характер распределения генов главного комплекса гистосовместимости класса I у больных с пузырьными дерматозами

Антигены HLA класса I были идентифицированы у 49 больных с пузырьными дерматозами. В общей группе больных достоверно чаще встречался антиген A10 (12,24% у больных, против 2,89% в группе здоровых, $\chi^2=9,51$; RR=4,91; $p<0,01$). В соответствии с показателем относительного риска (RR), вероятность развития пузырьных дерматозов для обладателей антигена A10 в данном случае почти в 5 раз превышала таковую по сравнению с лицами, не имеющими названного гена в своем генотипе. , а в группе мужчин – в 10 раз (Рисунок 2).

В ходе исследования было продемонстрировано достоверное преобладание антигенов A10 (13,79% против 2,89% в группе здоровых, $\chi^2=7,33$; RR=5,80; $p=0,01$) и B16 (17,24% против 5,91%, $\chi^2=4,31$; RR=3,54; $p<0,05$) у пациентов с интраэпидермальным расположением пузырей. Напротив, в группе пациентов с субэпидермальным расположением пузырей достоверно чаще определялись антигены гистосовместимости A19 (35,0% против 13,08% в группе здоровых, $\chi^2=6,21$; RR=3,68; $p=0,01$), B21(20,0% против 4,03%, $\chi^2=8,31$; RR=6,41; $p<0,01$) и B40 (30,0% против 12,20%, $\chi^2=4,10$; RR=3,21; $p<0,05$). Таким образом, у носителей антигенов

гистосовместимости HLA-A10 и B16 вероятность дебюта интраэпидермальных пузырьных дерматозов (ВП, ДСП) повышается в 5,8 и 3,5 раз соответственно; у носителей генов гистосовместимости HLA-A19, B21 и B40 вероятность дебюта субэпидермальных пузырьных дерматозов (БП) повышается в 3,7, 6,4 и 3,2 раз соответственно.

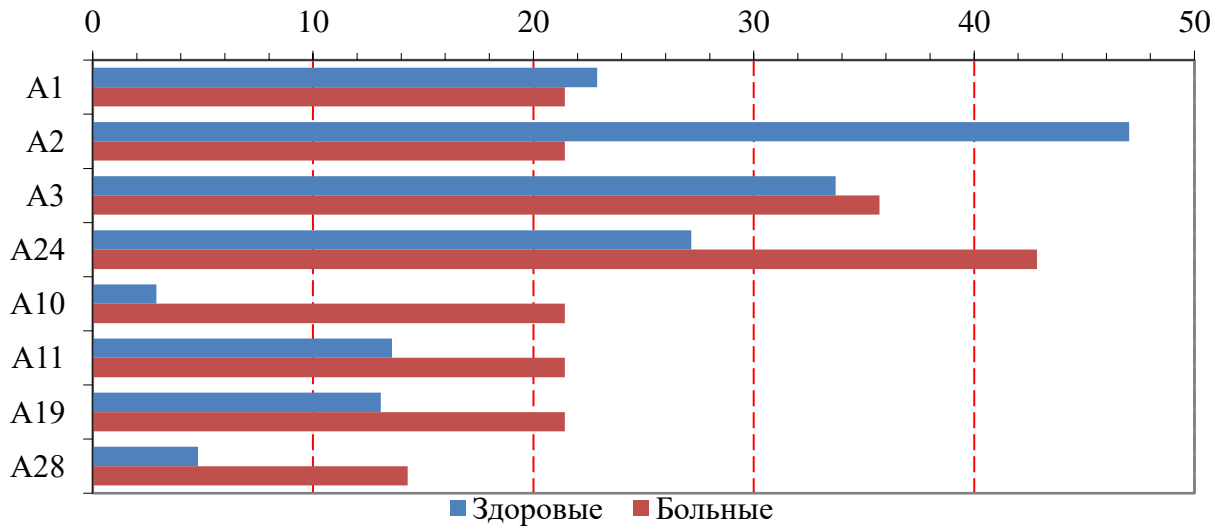


Рисунок 2 – Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырьными дерматозами (мужчины)

Пациенты с ВП продемонстрировали ассоциацию только с антигеном гистосовместимости A10 ($\chi^2=6,80$; RR=7,41; $p=0,02$), что соответствует 16,67% у больных против 2,89% в группе здоровых. У пациентов с БП была выявлена ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-A19 ($\chi^2=6,21$; RR=3,72; $p=0,01$). У пациентов с ДСП ассоциации с антигенами гистосовместимости HLA-I не выявлено.

Анализ межлокусных гаплотипических сочетаний HLA-A-B также продемонстрировал ассоциативную связь с пузырьными дерматозами. Было выявлено значительное преобладание частоты встречаемости межлокусных сочетаний: A1-B8 (14,29% среди больных против 5,28% в контрольной группе, $\chi^2=5,29$; RR=3,13; $p<0,05$), A2-B7 (10,20% среди больных против 3,40%, $\chi^2=4,15$; RR=3,45; $p<0,05$), A2-B35 (8,16% среди больных против 1,76%, $\chi^2=6,26$; RR=5,33; $p<0,05$), A9-B35 (12,24% среди больных против 2,01%, $\chi^2=15,22$; RR=7,06; $p=0,001$), A9-B40 (10,20% среди больных против 1,64%, $\chi^2=6,26$; RR=7,16; $p<0,01$). Таким образом, риск возникновения пузырьных дерматозов у носителей межлокусных сочетаний A1-B8, A2-B7, A2-B35, A9-B35 и A9-B40 увеличивается в 3,1; 3,4; 5,3; 7,1 и в 7,2 раз соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 – Особенности распределения межлокусных сочетаний HLA-антигенов I класса у больных с пузырьными дерматозами

Сочетания HLA-антигенов	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=14)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1-B8	42	5,28	7	14,29	5,29	3,13	0,10		0,019
A1-B17	12	1,51	1	2,04	0,09	1,94			>0,05
A2-B5	13	1,64	2	4,08	0,49	3,05	0,03		>0,05
A2-B7	27	3,40	5	10,20	4,15	3,45	0,07		0,033
A2-B12	32	4,03	4	8,16	1,06	2,32	0,05		>0,05
A2-B27	17	2,14	1	2,04	0,22	1,38			>0,05
A2-B35	14	1,76	4	8,16	6,26	5,33	0,07		0,017
A2-B40	18	2,26	2	4,08	0,11	2,21	0,02		>0,05
A3-B7	51	6,42	5	10,20	0,55	1,79			>0,05
A3-B35	44	5,53	4	8,16	0,21	1,67			>0,05
A9-B12	19	2,39	3	6,12	1,28	3,00	0,04		>0,05
A9-B35	16	2,01	6	12,24	15,218	7,059	0,105		0,001
A9-B40	13	1,64	5	10,20	12,391	7,164	0,088		0,003
A10-B18	24	3,02	2	4,08	0,000	1,657			>0,05
A11-B35	13	1,64	3	6,12	2,876	4,363	0,047		>0,05

Характер распределения генов главного комплекса гистосовместимости класса II у больных с пузырьными дерматозами

Характер распределения генов HLA II класса у больных с пузырьными дерматозами изучался как в общей группе больных (n=101), так и в выделенных группах пациентов: в зависимости от пола (33 мужчины и 68 женщин), уровня расположения пузырей (73 больных с интраэпидермальным расположением пузырей, 28 – с субэпидермальным расположением), в зависимости от нозологии (49 – с ВП, 24 – с ДСП, 28 – с БП).

Основные характеристики обследованных групп пациентов, участвовавших в типировании генов HLA-II, представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика обследованных лиц

Группы обследованных	Всего, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст, лет	Давность заболевания, лет
ВП	49	15 (30,6)	34 (69,4)	36–89	1–27
ДСП	24	8 (33,3)	16 (66,7)	35–68	2–21
БП	28	10 (35,7)	18 (64,3)	57–83	1–3
Интраэпидермальное расположение пузырей (ВП, ДСП)	73	23 (31,5)	50 (68,5)	35–89	1–27
Субэпидермальное расположение пузырей (БП)	28	11 (39,3)	17 (60,7)	57–83	1–3

Продолжение Таблицы 5

Группы обследованных	Всего, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст, лет	Давность заболевания, лет
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DRB1 и HLA-DQB1	103	35 (33,9)	68 (66,1)	50–85	Не применимо
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DQA1	610	250 (40,9)	380 (59,1)	42–80	Не применимо

Анализ полиморфизма генов локуса DRB1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявил значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DRB1*3 (10,89% у больных против 0% в контрольной группе, $\chi^2=9,82$; RR=26,30; p=0,00033), DRB1*4 (35,64% против 20,39%, $\chi^2=5,16$; RR=2,14; p<0,05), DRB1*14 (11,88% против 1,94%, $\chi^2=6,40$; RR=5,67; p<0,01), DRB1*16 (10,89% против 1,94%, $\chi^2=5,43$; RR=5,16; p=0,01). Вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) у носителей генов DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 повышается в 26, в 2, в 5,7 и в 5 раз соответственно. Кроме того, выявлено протективное действие генов DRB1*15 (12,87% среди больных против 36,89% в контрольной группе, $\chi^2=14,44$; RR=0,26; p<0,001) и DRB1*17 (отсутствие среди больных против 14,56% в контрольной группе, p<0,001), означающее, что указанные аллели обладают превентивными свойствами к формированию пузырных дерматозов у носителей данных генов гистосовместимости. Необходимо отметить, что HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*14 кодируют серотип DR6; HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16 – серотип DR2; HLA-DRB1*17 – серотип DR3 (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота встречаемости HLA-II DRB1* в общей группе больных с пузырными дерматозами

HLA гены DRB1*	Частота встречаемости								
	Контрольная группа (n=103)		Больные (n=101)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
1	32	31,07	22	21,78	1,81	0,62		0,12	>0,05
3		0,00	11	10,89	9,82	26,30	0,11		0,00033
4	21	20,39	36	35,64	5,16	2,14	0,19		0,019
7	31	30,10	18	17,82	3,57	0,51		0,15	>0,05
8	6	5,83	7	6,93	0,00	1,19			>0,05
9	2	1,94	4	3,96	0,19	1,87			>0,05
10	2	1,94	1	0,99	0,00	0,60		0,01	>0,05
11	26	25,24	24	23,76	0,01	0,93		0,02	>0,05
12	5	4,85	9	8,91	0,76	1,84			>0,05

Продолжение Таблицы 6

HLA гены DRB1*	Частота встречаемости								
	Контрольная группа (n=103)		Больные (n=101)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	0,68	1,46			>0,05
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88	6,40	5,67	0,1		<0,01
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87	14,44	0,26		0,27	<0,001
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89	5,43	5,16	0,09		<0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	13,81	0,03		0	<0,0001

По локусу DQB1 в общей группе больных с пузырьными дерматозами выявлено значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DQB1*502-4 (13,00% у больных против 3,88% в контрольной группе, $\chi^2=4,37$; RR=3,41; $p<0,05$), DQB1*503 (11,00% в группе больных против 0,97% в контрольной группе, $\chi^2=7,46$; RR=8,78; $p<0,05$), DQB1*02 (11,00% против 0%, $\chi^2=9,93$; RR=26,6; $p<0,0003$) и DQB1*304 (5,00% против 0%, $\chi^2=3,40$; RR=11,92; $p<0,05$). У носителей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность дебюта пузырьных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается в 11,9; 3,4; 8,8; и 26,6 раз соответственно. Также выявлено превентивное действие генов DQB1*201 (14,00% против 29,13%, $\chi^2=5,98$; RR=0,40; $p<0,05$), DQB1*303 (7,00% против 23,30%, $\chi^2=9,20$; RR=0,26, $p<0,01$), DQB1*602-8 (22,00% против 37,86%, $\chi^2=5,34$, RR=0,47; $p<0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота встречаемости HLA-II DQB1* в общей группе больных с пузырьными дерматозами

HLA гены DQB1*	Частота встречаемости								
	Контрольная группа (n=103)		Больные (n=100)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
201	30	29,13	14	14,00	5,98	0,40		0,17	<0,05
301	32	31,07	42	42,00	2,17	1,60			>0,05
302	20	19,42	27	27,00	1,24	1,52			>0,05
303	24	23,30	7	7,00	9,20	0,26		0,17	<0,01
304	0	0,00	5	5,00	3,40	11,92	0,05		<0,05
305	1	0,97	1	1,00	0,48	1,03			>0,05
401, 401-2	2	1,94	3	3,00	0,00	1,46			>0,05
501	32	31,07	24	24,00	0,94	0,71		0,09	>0,05
502-4	4	3,88	13	13,00	4,37	3,41	0,09		<0,05
503	1	0,97	11	11,00	7,46	8,78	0,10		<0,01
601	5	4,85	0	0,00					>0,05
602-8	39	37,86	22	22,00	5,34	0,47		0,20	<0,05
02	0	0	11	11,00	9,93	26,60	0,11		<0,001
03	0	0	2	2	0,54	5,25	0,02		>0,05
402	0	0	3	4,48	1,41	7,43	0,03		>0,05

По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырьными дерматозами выявлено лишь преобладание частоты встречаемости гена DQA1*0301 (40,00% у больных против 29,02% в контрольной группе, $\chi^2=4,38$, RR=1,61; $p<0,05$) (Рисунок 3).

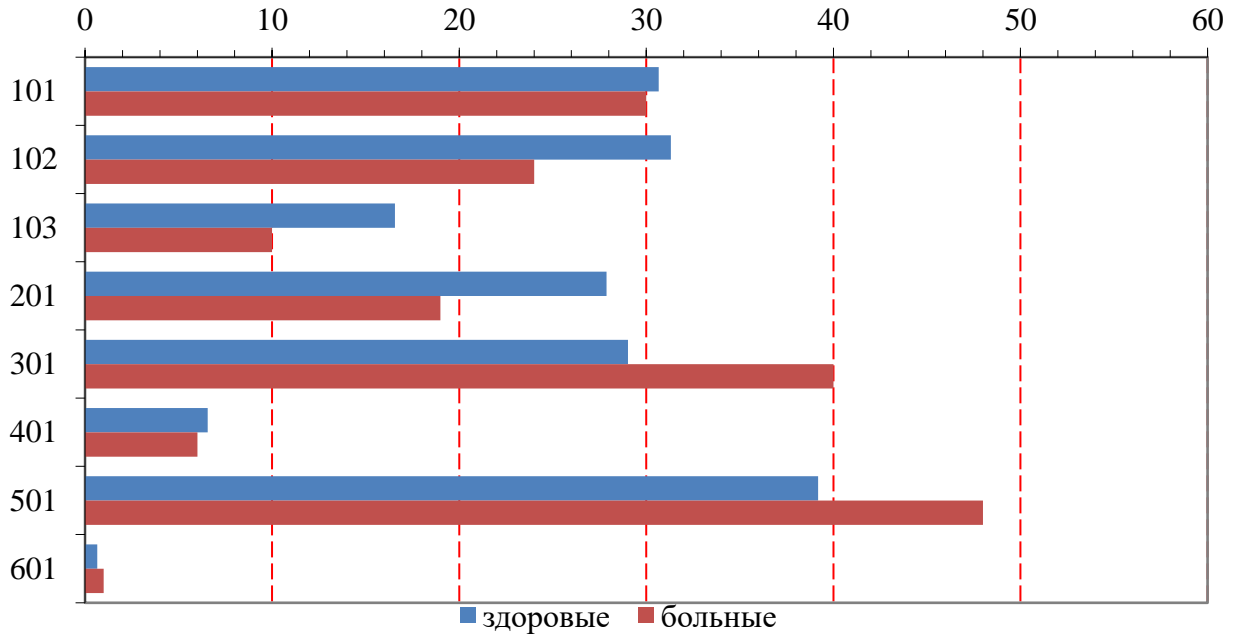


Рисунок 3 – Частота встречаемости HLA-II DQA1* в общей группе больных с пузырьными дерматозами

Выявленные ассоциации генов HLA-II в группе мужчин и в группе женщин с пузырьными дерматозами представлены на Рисунках 4 и 5.

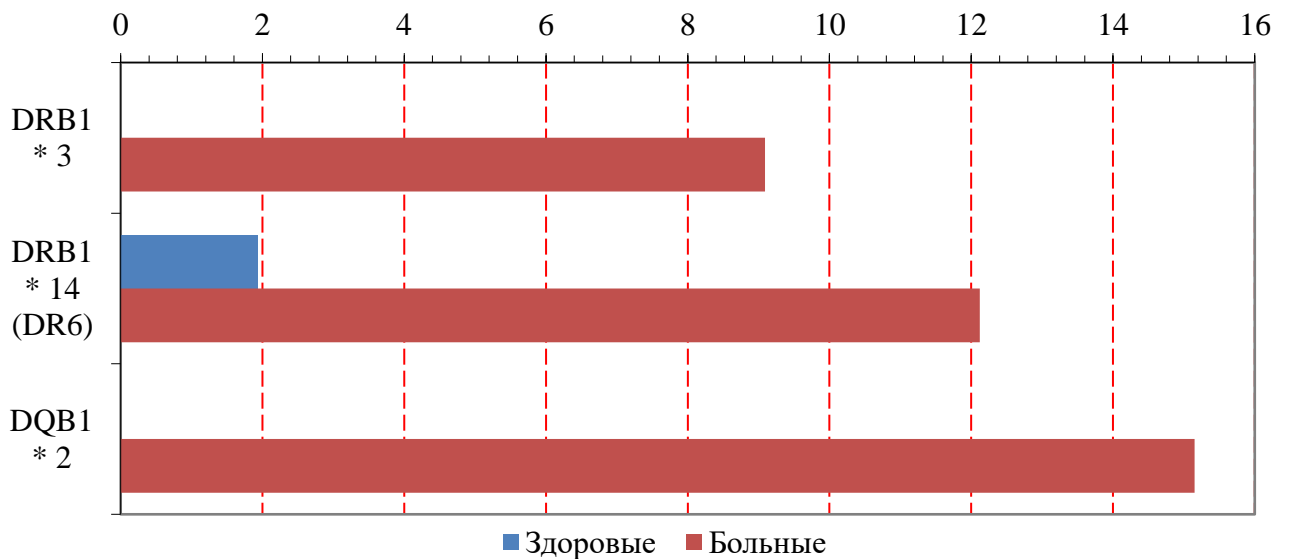


Рисунок 4 – Частота встречаемости генов гистосовместимости HLA-II в группе мужчин с пузырьными дерматозами

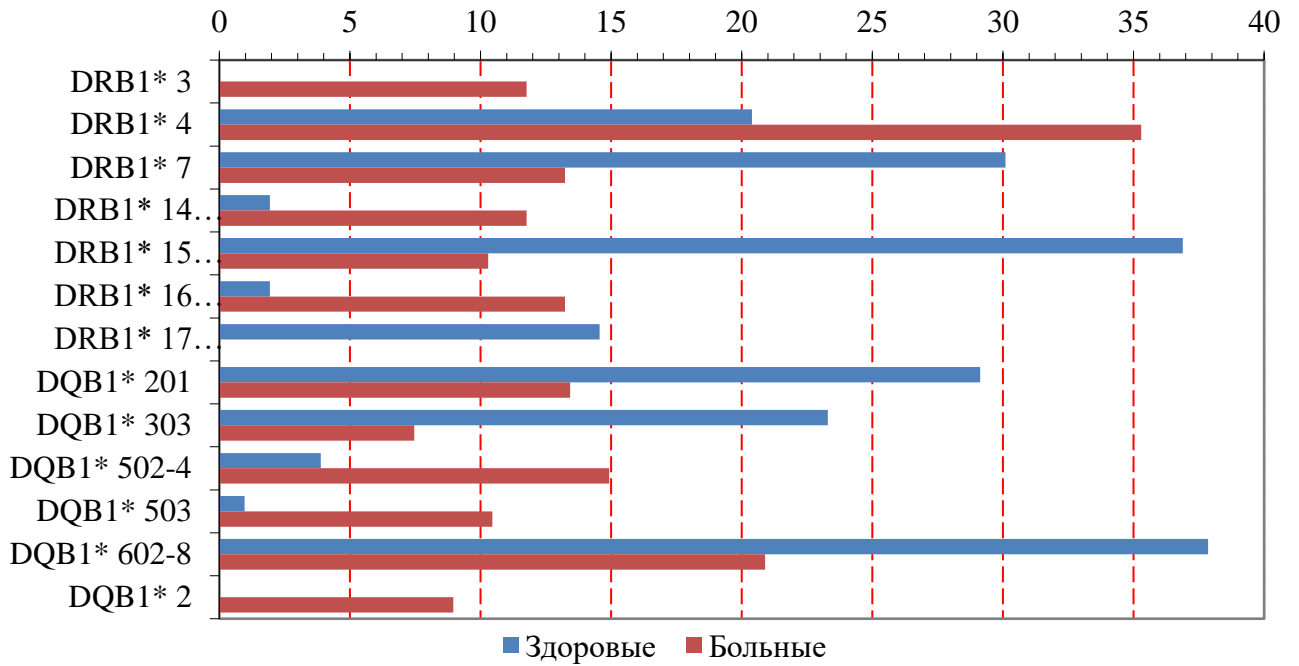


Рисунок 5 – Характер распределения HLA-II у женщин с пузырными дерматозами

Полученные ассоциации генов гистосовместимости HLA-II с пузырными дерматозами объединены в Таблице 8.

Таблица 8 – Характер распределения HLA-II по всем исследуемым группам больных с пузырными дерматозами

Группы пациентов	Аллели HLA				
	Ассоциированные	RR	p	Протективные	p
Общая (пузырные дерматозы)	DRB1*3	26,30	<0,001	DRB1*15	<0,001
	DRB1*14	5,67	<0,01	DRB1*17	<0,001
	DRB1*16	5,16	<0,01		
	DRB1*4	2,14	<0,05		
	DQB1*02	26,60	<0,001	DQB1*201	<0,05
	DQB1*304	11,92	<0,05	DQB1*303	<0,01
	DQB1*503	8,78	<0,01	DQB1*602-8	<0,05
	DQB1*502-4	3,41	<0,05		
Мужчины (пузырные дерматозы)	DRB1*3	23,75	<0,01		
	DRB1*14	6,19	<0,05		
	DQB1*02	39,95	<0,01		
Женщины (пузырные дерматозы)	DRB1*3	29,08	<0,001	DRB1*17	<0,001
	DRB1*4	2,11	<0,05	DRB1*7	<0,05
	DRB1*14	5,70	<0,05	DRB1*15	<0,001
	DRB1*16	6,48	<0,01		
	DQB1*02	21,08	<0,01	DQB1*201	<0,05
	DQB1*502-4	4,04	<0,05	DQB1*303	<0,05
	DQB1*503	8,47	<0,01	DQB1*602-8	<0,05

Продолжение Таблицы 8

Группы пациентов	Аллели HLA				
	Ассоциированные	RR	p	Протективные	p
Субэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3	38,02	<0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 <0,05
	DQB1*301	3,16	<0,05	DQB1*602-8	<0,01
	DQB1*304	20,29	<0,05	DQA1*0103	<0,01
	DQB1*402	20,29	<0,05		
ВП	DRB1*3	20,47	<0,01	DRB1*17	<0,01
	DRB1*4	3,99	<0,001	DRB1*15	<0,01
	DRB1*14	12,13	<0,001		
	DRB1*16	8,12	<0,01		
	DQB1*302	3,33	<0,01	DQB1*201	<0,001
	DQA1*0301	2,54	<0,01	DQB1*303 DQA1*0201	<0,01 <0,05
БП	DRB1*3	38,02	<0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 <0,05
	DQB1*301	3,16	0,01	DQB1*602-8	<0,01
	DQB1*304	20,29	<0,05	DQA1*0103	<0,01
	DQB1*402	20,29	<0,05		
ДСП	DRB1*3	33,69	<0,01	DRB1*15	<0,05
	DRB1*13	4,47	<0,01		
	DQB1*02	58,39	<0,001		

Результаты 3 этапа исследования

Применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб в терапии вульгарной пузырчатки

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело IgG человека и мыши, которое связывается с трансмембранным антигеном CD20, экспрессируемым от стадии пре-B-клеток до стадии преплазматических клеток. Вследствие этого процесса происходит истощение пула B-клеток в результате цитотоксичности и апоптоза (S. Tavakolpour et al., 2017).

Европейские клинические рекомендации от 2020 г. регламентируют применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб в качестве терапии первой линии для пациентов с площадью поражения тела < 5%, ограниченными поражениями полости рта, не ухудшающими прием пищи и не требующими анальгетиков, индексом PDAI ≤ 15,23 в виде монотерапии (двукратная инфузионная терапия по 1 г с интервалом в 2 недели) или в сочетании с ГКС (преднизолон 0,5 мг/кг/сутки) с постепенным снижением дозы до отмены в течение 3–4 месяцев. В случаях с множественными, тяжелыми поражениями полости рта, затруднением приема пищи, потерей веса, выраженной болью и/или поражением кожи >5% индекса Body Surface Area, при PDAI > 15 и ≤ 45 или PDAI > 45,23 рекомендовано лечение ритуксимабом (дважды по 1 г с

интервалом в 2 недели) в сочетании с ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сутки) с постепенным снижением дозы ГКС до отмены в течение 6 месяцев.

Продолжительность заболевания ВП у пациентов варьировала от 1 года до 5 лет. В исследование не были включены пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию или иммуноглобулин, пульс-терапию ГКС или процедуры плазмафереза. Пациенты с непереносимостью генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе, заболеваниями внутренних органов в стадию декомпенсации, перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями (включая COVID-19, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В, С, сифилис) или диагностированными злокачественными новообразованиями в течение года до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб также не были включены в исследование. В исследование были включены пациенты с торпидным к ранее проводимой ГКС-терапии течением ВП, непереносимостью или отсутствием эффекта от применения метотрексата в анамнезе.

Индекс площади распространения пузырчатки (PDAI) у отобранных пациентов составил от 12 до 45, индекс качества жизни DLQI от 12 до 25, суточная доза получаемого преднизолона от 20 до 80 мг/сутки, без изменения дозы принимаемого препарата в течение 14 дней до начала терапии ритуксимабом и с неизменным за данный период уровнем индекса PDAI.

В среднем, на фоне проводимой терапии полный регресс высыпаний с формированием очагов стойкой гиперпигментации отмечался у всех пациентов через 30–40 дней.

В результате проведенной терапии у всех пациентов с ВП ритуксимабом и преднизолоном отметилась полная и быстрая эпителизация имеющихся эрозивных проявлений, достигнута возможность быстрого снижения суточной дозы ГКС с их последующей полной отменой через 5–6 месяцев, что влияет на прогноз реализации нежелательных явлений, уменьшает риск развития серьезных осложнений и принципиально улучшает качество жизни пациентов. У 1 из 8 пациентов отметилось обострение патологического процесса через 6 месяцев от первоначальной инфузии ритуксимаба, в результате чего пациенту была назначена повторная инфузионная терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг однократно. В течение 1 месяца после инфузии отметилась полная эпителизация имеющихся очагов без необходимости добавления системной ГКС-терапии.

Приводим описание **клинического случая** успешной терапии пациентки с ВП генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб.

Пациентка В., 1967 г. р. Стаж заболевания ВП – 2 года. Распространенное поражение слизистых полости рта, половых органов, кожных покровов. PDAI 42, DLQI 23. Вес пациентки до начала терапии ГКС – 103 кг. В течение 2 лет, на фоне проводимой терапии преднизолоном, пациентка отметила снижение веса на 18 кг. Периоды полной ремиссии отсутствовали. Получала

системную монотерапию преднизолоном, начиная с 90 мг/сутки с невозможностью снижения дозы препарата ниже 60 мг/сутки. К проводимой терапии добавлен метотрексат 10 мг/неделю, который пациентка получала 4 недели. На фоне проводимой сочетанной терапии не было отмечено положительной динамики кожного процесса, появились субъективные жалобы в виде головокружения и слабости, отметились повышение печеночных трансаминаз и гипергликемия (аланинаминотрансфераза до 91 Ед/л, аспартатаминотрансфераза до 84 Ед/л, глюкоза крови 11,4 ммоль/л). Принято решение об отмене метотрексата и назначении генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб инфузионно в дозе 1000 мг дважды с интервалом 14 дней с предварительным использованием премедикации в соответствии с инструкцией к препарату за 30 мин до инфузии ритуксимаба. В результате проведенной терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб удалось достичь положительной динамики кожного патологического процесса в виде полной эпителизации эрозий в течение месяца от начала терапии. В течение 6 месяцев от старта терапии ритуксимабом дозу преднизолона постепенно удалось снизить (на 1,25 мг каждые 2 недели) вплоть до полной отмены. У пациентки сохраняется ремиссия в течение 4-х месяцев после полной отмены какой бы то ни было терапии ВП. PDAI – 0; DLQI – 0.

Результаты терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб до начала лечения и через месяц проводимой терапии представлены на Рисунках 6 и 7.

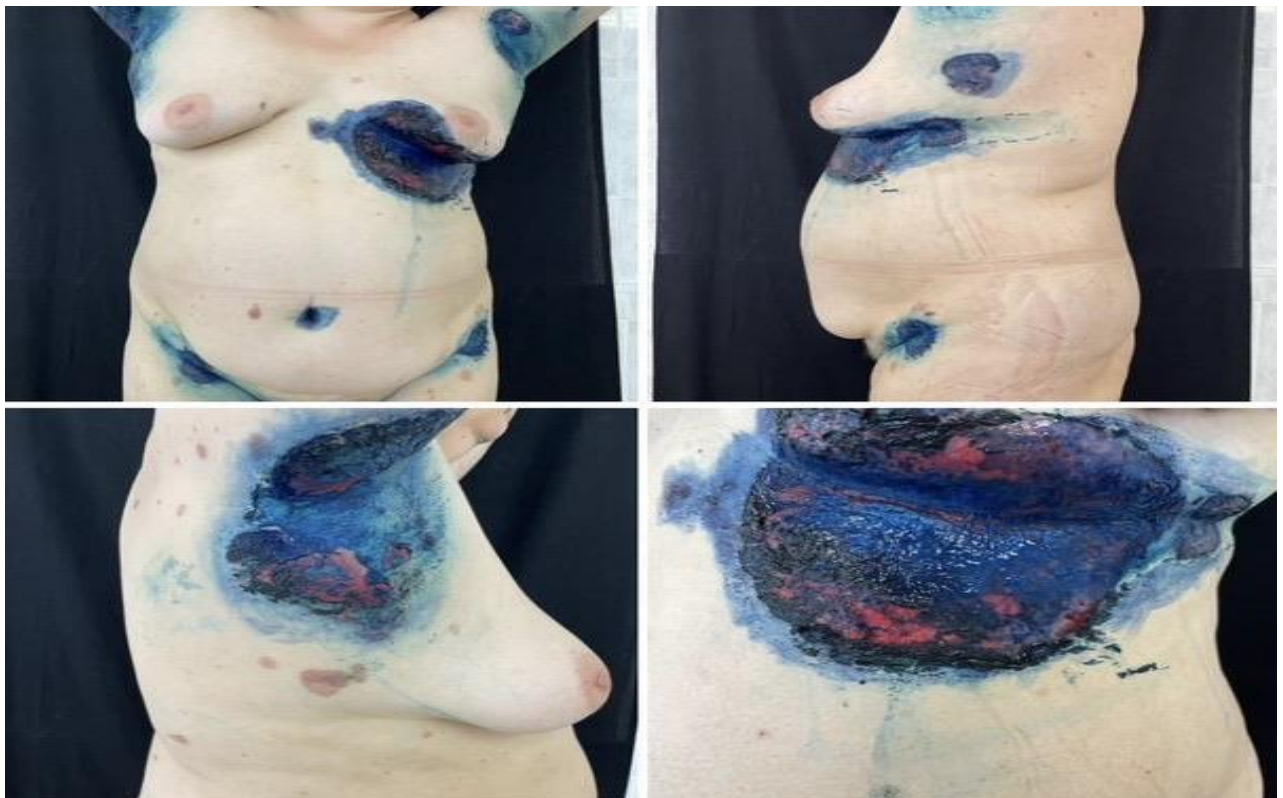


Рисунок 6 – Клиническая картина ВП до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб



Рисунок 7 – Эпителизация пораженных участков кожи, спустя месяц от начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб

Применение генно-инженерного биологического препарата омализумаб для лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой, демонстрирующих повышенный уровень общего иммуноглобулина E

Омализумаб – лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Активное вещество – омализумаб 150 мг, а также вспомогательные вещества: сахараза, L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, полисорбат 20. Растворитель: вода для инъекций. Точный механизм действия омализумаба у пациентов с идиопатической спонтанной крапивницей, бронхиальной астмой и ДСП неизвестен.

Средняя продолжительность заболевания у отобранных пациентов составила 11,5 лет. Среднее значение индекса степени тяжести PDAI до начала лечения у отобранных в исследование пациентов составило 23,05; среднее значение индекса качества жизни DLQI 16,02 (заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента).

Уровень IgE был определен у всех пациентов, составил при включении в исследование от 364,4 до 583,4 МЕ/мл.

Результативность терапии представлена на примере одного из пациентов (Рисунки 8–10).

Больной Н., 59 лет. Анамнез доброкачественной семейной пузырчатки в течение 35 лет с непрерывно-рецидивирующим течением, с тяжелыми обострениями в летнее время. Неоднократно принимал курсами системную антибиотикотерапию (доксциклин, цефтриаксон) – с временным улучшением и рецидивом через месяц после окончания терапии. Начал прием метотрексата в дозировке 10 мг/неделю, после второй инъекции – аллергическая реакция по типу крапивницы, фурункулы в области ягодич. Степень тяжести патологического процесса на момент включения в исследование – PDAI 16 (среднетяжелое течение), дерматологический индекс качества жизни DLQI – 12. Уровень общего IgE до начала терапии 254,2 МЕ/мл.

Курс 11 инъекций. В ходе лечения на 4-й неделе монотерапии омализумабом отмечено значительное улучшение клинической картины: эпителизовались все трещины, разрешились явления мокнутия, снижение PDAI до 6; снижение DLQI до 4. На 8-й неделе терапии PDAI 3; DLQI 2. На 12-й неделе PDAI 1; DLQI 0. На 32-й неделе монотерапии омализумабом – стойкий эффект без обострений процесса, PDAI 1 (сохраняется вторичная гиперпигментация в перианальной области и пахово-мошоночных складках), индекс качества жизни DLQI 0.

В процессе лечения у пациента производилось измерение общего IgE. На неделе 4 показатель (до инъекции омализумаба) составил 302,8 МЕ/мл; на неделе 8 был равен 387,2 МЕ/мл; на неделе 12 составил 403,1 МЕ/мл; на неделе 42 – 408,4 МЕ/мл.

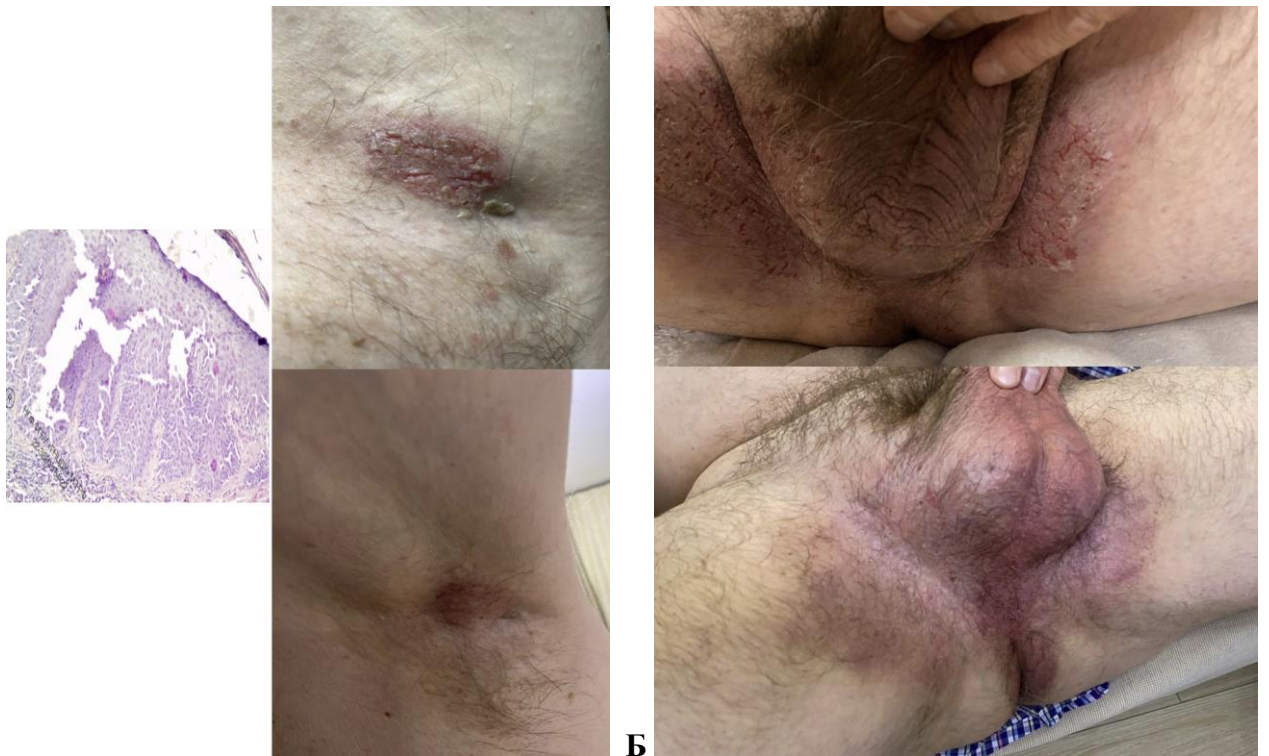


Рисунок 8 – Клинические проявления ДСП: А – до начала терапии;
Б – 4 неделя лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб

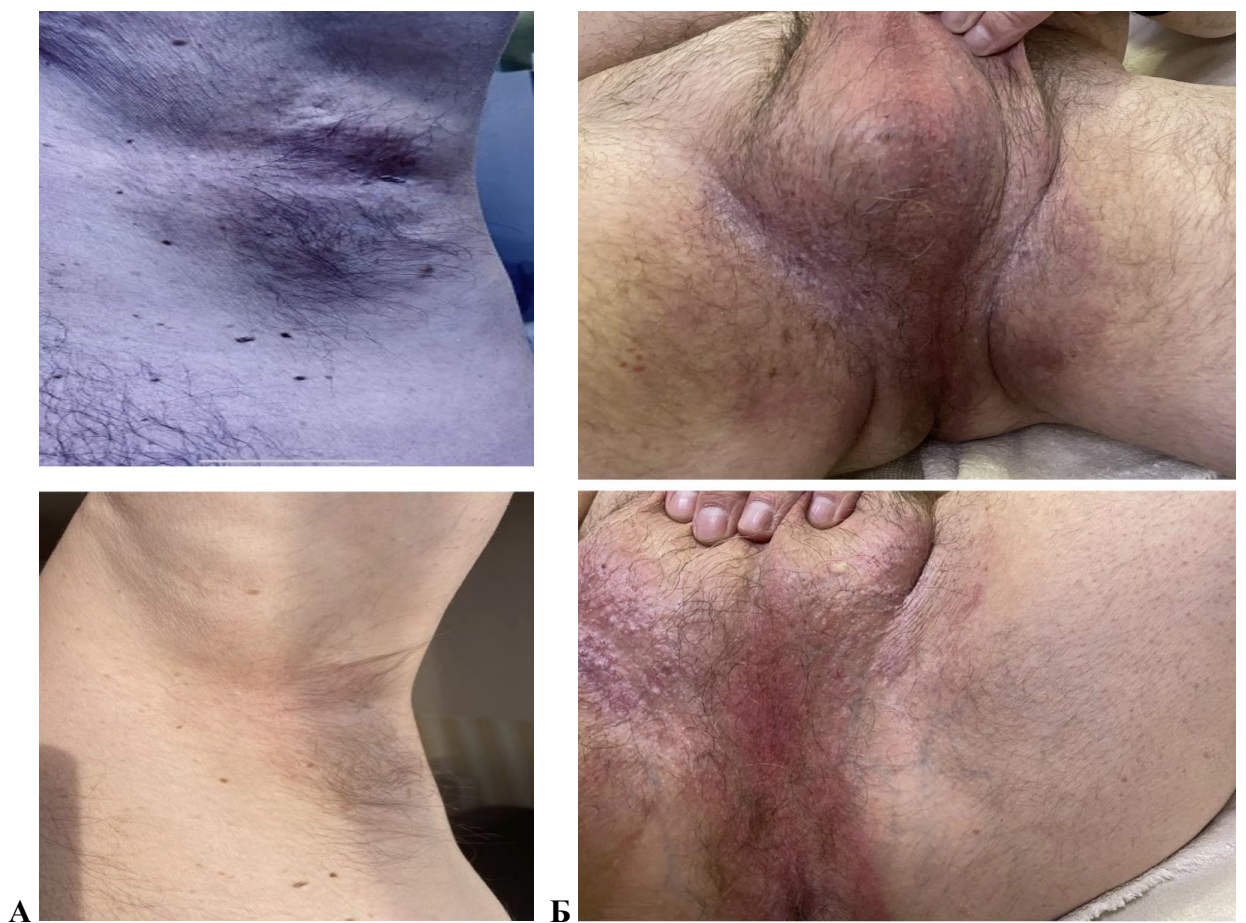


Рисунок 9 – Изменение клинической картины ДСП в процессе лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб: А – 8 недель терапии; Б – 12 недель терапии



Рисунок 10 – Изменение клинической картины ДСП в процессе лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб: 32 недели терапии

Пациент полностью доволен проведенной терапией. В период наблюдения в течение 4-х месяцев после окончания терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб рецидив заболевания не отмечался. В качестве поддерживающего лечения пациент наносил на область кожных складок мазь Тетрадерм (мометазона фуоат, эконазол, гентамицин, пантенол) через день.

Представленная терапия обеспечивает достижение устойчивого эффекта в отношении ДСП: до начала лечения среднее значение индекса степени тяжести патологического процесса PDAI у пациентов с тяжелым течением во время обострения ДСП составило $23,05 \pm 2,37$ (результаты приведены в виде среднего арифметического \pm среднее квадратическое отклонение); на неделе 4 среднее значение PDAI составило $5,0 \pm 0,84$ (N=5); на неделе 8 значение было равно в среднем $3,67 \pm 0,27$, на неделе 12 составило $0,67 \pm 0,01$. Дерматологический индекс качества жизни DLQI был равен на неделе 0 в среднем $16,92 \pm 1,67$. На неделе 4 составил $7,67 \pm 0,46$; на неделе 8 был равен $3,0 \pm 0,09$; на неделе 12 составил $2,0 \pm 0,04$. Значительное улучшение состояния процесса на коже и качества жизни пациентов сохранялось весь период применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб вплоть до 42 недели. По окончании терапии омализумабом: среднее значение PDAI составило $4,6 \pm 0,81$; DLQI $3,1 \pm 0,09$. Период наблюдения

после окончания терапии составил 4 месяца (16 недель), по окончании которого индекс PDAI в среднем составил $5,9 \pm 1,22$, индекс DLQI $5,2 \pm 0,81$. Использование данного препарата позволяет сократить количество рецидивов, устранить необходимость применения системных и топических антибиотиков, ГКС, иммуносупрессоров, продлить ремиссию и принципиально улучшить качество жизни пациентов.

Витамин D как адъювантная терапия при пузырьных дерматозах

Исследуемый контингент пациентов сравнивали с 100 здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту и полу (64 женщины и 36 мужчин в возрасте 19–84 лет), проживающими в Центральной России. Тяжесть заболевания у пациентов в период обострения до начала приема холекальциферола (Витамин Д3 8000 ЕД/сутки) оценивали по шкале PDAI (для пациентов с ВП и ДСП) и VPDAI (для пациентов с БП). У всех пациентов при сборе анамнеза и работе с первичной документацией устанавливали среднее количество обострений за последние 3 года.

По данным Глобального консенсуса рекомендаций по профилактике и лечению пищевого рахита от 2016 года, достаточный уровень 25ОН-Vit D должен составлять не менее 50 нг/мл, недостаточность определяется значениями 30–50 нг/мл, дефицит – менее 30 нг/мл (C.F. Munns et al., 2016).

Большинство обследованных пациентов находилось в группах риска по дефициту витамина D (пожилой возраст, сопутствующая патология ряда внутренних органов и систем, распространенное повреждение кожных покровов, сниженная возможность инсоляции, синдром мальабсорбции у пожилых пациентов).

Согласно нашим выводам, уровень витамина D в сыворотке исследуемых пациентов с пузырьными дерматозами с учетом СОС был значительно ниже референсных значений (отмечался дефицит витамина D со средним значением $20,90 \pm 0,86$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой, где определялась недостаточность витамина D (среднее значение $30,07 \pm 0,78$ нг/мл). Среднее значение уровня витамина D в группе больных с ВП составило $22,28 \pm 1,37$ нг/мл, в группе пациентов с ДСП $20,84 \pm 1,52$ нг/мл, в группе пациентов с БП – $18,53 \pm 1,41$ нг/мл. Эти данные согласуются с исследованиями ряда авторов, которые сообщили о более низком уровне 25ОН-Vit D в сыворотке и более высокой частоте субоптимальных уровней витамина D у пациентов с ВП (М.Н. El-Komy et al., 2013; А. Amin et al., 2023; F. Dhaffouli et al., 2024). Данные авторы пришли к выводу, что связанная с этим недостаточность витамина D у пациентов может усугубить течение заболевания посредством различных иммунных механизмов, что также согласовывается и с нашими выводами.

Распределение уровня 25ОН-Vit D у пациентов с пузырьными дерматозами на начальном этапе до получения сопутствующей терапии представлено на Рисунке 11.

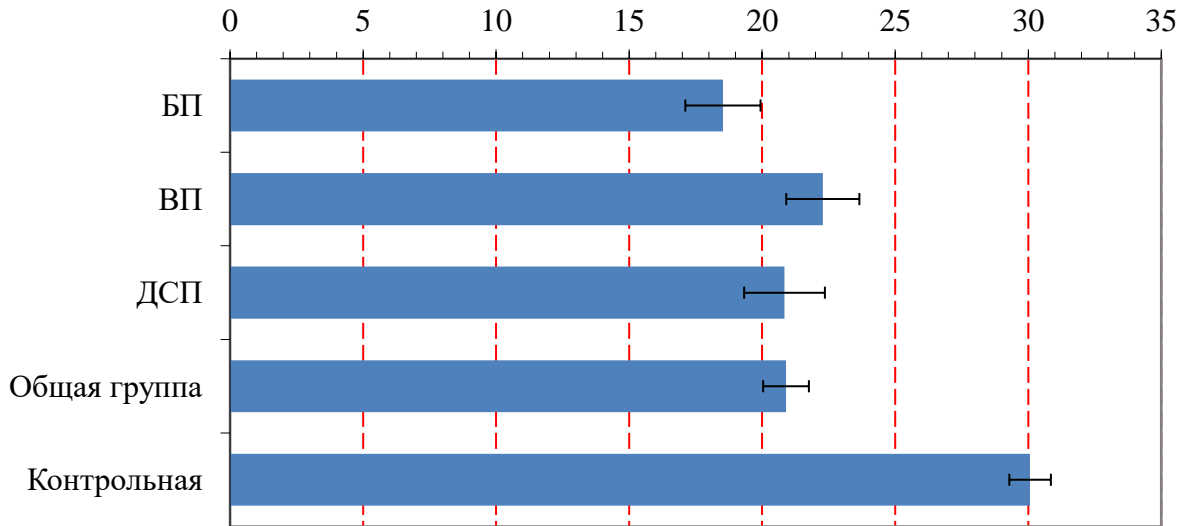


Рисунок 11 – Распределение уровня 25ОН-Vit D у пациентов с пузырьными дерматозами до начала сопутствующей терапии витамином D

В качестве адъювантной терапии была выбрана дозировка препарата витамина D 8000 ЕД/сут. По данным ряда авторов, адъювантную терапию витамином D пациентам, имеющим дефицит данного витамина и состоящим в группе риска сопутствующих патологий и с недостаточным усвоением: целесообразно осуществлять в дозировке до 10 000 ЕД/сут (J.A. Reynolds et al., 2017; R. Шлескас-Монтес et al., 2019). Для контроля за уровнем кальциемии до начала терапии витамином D и далее ежеквартально весь период адъювантной терапии витамином D у пациентов проверяли уровень кальция в крови.

Спустя 12 месяцев приема препарата витамина D его средний уровень в сыворотке крови в группе принимающих витамин D больных повысился до $63,30 \pm 1,07$ нг/мл. По изучаемым нозологиям данные распределились следующим образом: средний уровень 25ОН-Vit D спустя 12 месяцев приема препарата Витамин Д3 в дозировке 8000 ЕД/сут у пациентов с ВП составил $62,76 \pm 1,87$ нг/мл; у пациентов с ДСП – $67,32 \pm 1,16$ нг/мл; у пациентов с БП – $59,77 \pm 1,86$ нг/мл. До начала адъювантной терапии витамином D средний уровень кальция у пациентов с пузырьными дерматозами составил $2,08 \pm 0,01$ ммоль/л, через 6 месяцев терапии $2,16 \pm 0,01$ ммоль/л, через 12 месяцев лечения – $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л. Средние показатели уровня кальция не выходили за пределы референсных значений.

Полученные данные по изменению уровня показателей 25ОН-Vit D по результатам 12-месячной терапии представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Уровень 25ОН-Vit D через 12 месяцев лечения, нг/мл

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
ВП	19	62,76	8,17	1,87	58,82	66,70	48,98	76,23
БП	13	59,77	6,69	1,86	55,73	63,82	48,33	69,46
ДСП	14	67,32	4,32	1,16	64,82	69,82	59,42	75,43
Общая группа	46	63,30	7,26	1,07	61,14	65,46	48,33	76,23

При сравнении данной группы пациентов с группой, не получавших поддержку витамином D, были выявлены следующие особенности. В группе пациентов, получавших витамин D на протяжении 12 месяцев, отметилось снижение числа обострений заболевания (до постоянного приема витамина D в вышеуказанной дозировке среднее число рецидивов в течение года составляло 1,4 за последние 3 года; спустя год приема витамина D – 0,8). В группе сравнения число обострений заболевания в течение года осталось неизменным: 1,5 ретроспективно и 1,4 в течение изучаемого года.

До начала терапии витамином D у всех пациентов с ВП и ДСП был определен индекс степени тяжести PDAI.

В процессе наблюдения пациентов в течение 12 месяцев, во время каждого обострения производилось измерение индекса PDAI. До начала сопутствующей терапии витамином D среднее значение PDAI составило у пациентов с ВП $17,38 \pm 10,36$, а у пациентов с ДСП $23,05 \pm 10,62$. В течение 12 месяцев терапии витамином D при каждом обострении у пациентов среднее значение индекса PDAI составило для пациентов с ВП $16,09 \pm 10,32$ (ДИ 12,66–22,10; ДВ 95%); для пациентов с ДСП $23,98 \pm 10,83$ (ДИ 18,08–28,02; ДВ 95%). Расчет коэффициента Стьюдента не показал достоверной корреляции ($p > 0,05$). Следует отметить, что обе группы пациентов с ВП получали поддерживающую терапию преднизолоном в межрецидивный период. Средняя поддерживающая ежедневная дозировка составила $9,7 \pm 2,3$ мг (ДИ 5,00–17,50; ДВ 95%) для группы не получающих сопутствующую терапию препаратом витамина D и $9,5 \pm 2,4$ мг (ДИ 5,00–15,00; ДВ 95%) для группы получающих витамин D. Таким образом, можно сделать вывод о том, что сопутствующая терапия препаратом витамина D не оказывала влияния на среднюю поддерживающую дозировку преднизолона, что однако не стоит считать однозначным ввиду того, что пациенты следовали предписаниям лечащих врачей, назначенным вне контекста приема витамина D.

Аналогичным образом оценивался индекс BPDAI у пациентов с БП в течение 12 месяцев сопутствующей терапии витамином D. До начала сопутствующей терапии витамином D среднее значение BPDAI составило у пациентов с БП $33,61 \pm 4,68$ (ДИ 23,91–43,30; ДВ 95%).

В течение 12 месяцев терапии витамином D при каждом обострении у пациентов с БП измерялся индекс BPDAI, среднее значение которого с учетом СОС составило $32,40 \pm 4,72$ (ДИ 22,10–42,80; ДВ 95%). Расчет коэффициента Стьюдента также не показал достоверной корреляции ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ВП, ДСП и БП не было выявлено положительной корреляции между приемом витамина D и снижением степени тяжести патологического процесса во время обострений (по результатам оценки степени тяжести с использованием индексов PDAI/BPDAI) на фоне проводимой терапии.

До начала терапии витамином D и через 12 месяцев терапии у всех пациентов было проведено анкетирование для определения дерматологического индекса качества жизни. Данные, полученные при определении DLQI обследованных пациентов до начала терапии представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Показатели DLQI у исследуемых пациентов

Наименование нозологии	Количество пациентов	Среднее значение DLQI
Общая (I) группа	101	$14,27 \pm 8,17$
ВП	49	$12,31 \pm 7,56$
БП	28	$15,43 \pm 8,59$
ДСП	24	$16,5 \pm 1,67$

Полученные данные указывают на более значительное влияние ДСП и БП на качество жизни пациентов, нежели ВП. Однако, если обратиться к градации пациентов по степени тяжести патологического процесса, то полученная картина видоизменится. В нашем исследовании максимальное количество пациентов с тяжелым течением патологического процесса наблюдалось в группах с ДСП и с БП (37,5 и 28,7% соответственно), тогда как в группе пациентов с ВП пациентов с тяжелым течением заболевания было лишь 12,2% пациентов.

В группе пациентов, получавших витамин D3 8000 ЕД/сутки, среднее значение DLQI до начала терапии составило $15,94 \pm 1,22$ (ДИ 13,49–18,38; ДВ 95%); в группе, не получавших витамин D, среднее значение было $12,87 \pm 1,07$ (ДИ 10,73–15,01; ДВ 95%), достоверных отличий по критерию Стьюдента не было ($p > 0,05$). По результатам вышеуказанной сопутствующей терапии были повторно определены индексы DLQI.

В первой группе по результатам сопутствующей терапии препаратом Витамин D3 8000 ЕД/сутки в течение 12 месяцев среднее значение DLQI составило $7,87 \pm 0,91$ (ДИ 6,04–9,70). Во второй группе через 12 месяцев при отсутствии сопутствующей терапии Витамин D3 8000 ЕД/сутки среднее значение DLQI стало $11,83 \pm 1,02$ (ДИ 9,79–13,88). Полученные значения DLQI по результатам терапии или после отсутствия таковой достоверно отличаются ($p = 0,005$).

Также было проведено сравнение отдельно в данных группах до и после терапии (или без терапии) с использованием парного критерия Стьюдента. Разница средних величин до и после достоверно отличается на 8,06: DLQI до лечения 15,93; DLQI после лечения 7,87 ($p < 0,001$). Напротив, не получавшие витамин D на протяжении 12 месяцев пациенты продемонстрировали практическое отсутствие разницы средних величин DLQI: 0,5 ($p = 0,36$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием препарата витамина D положительно повлиял на качество жизни пациентов с пузырьными дерматозами и данную поддержку можно использовать в качестве адъювантной терапии у пациентов с ВП, ДСП и БП.

Необходимо также отметить, что индекс DLQI был выше у пациентов с впервые диагностированными пузырьными дерматозами и с давностью заболевания до 3-х лет, нежели у пациентов с продолжительным анамнезом заболевания. Это говорит о том, что пациенты приспосабливаются к заболеванию и воспринимают ухудшение качества жизни в связи с болезнью с течением времени не столь остро, как в первые годы от дебюта патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что у больных с пузырьными дерматозами (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) статистически значимо повышена частота выявляемости антигена гистосовместимости HLA-A10. Вероятность развития пузырьных дерматозов у носителей данного гена повышается в 5 раз, а в группе мужчин – в 10 раз. Риск возникновения пузырьных дерматозов у носителей межлокусных сочетаний A2-B35, A9-B35 и A9-B40 увеличивается в 5,3, 7,1 и в 7,2 раз соответственно.

2. Установлено, что у носителей аллелей HLA-DRB1*3 и DQB1*02 вероятность развития пузырьных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) повышается в 26,3 и 26,6 раз соответственно. Протективными свойствами обладают гены DRB1*15, DRB1*17. Достоверно определена предрасположенность к формированию вульгарной пузырчатки у носителей DRB1*4 и DRB1*14. Вероятность появления данного дерматоза у них повышена в 4,0 и в 12,1 раз соответственно. Протективная роль в формировании вульгарной пузырчатки принадлежит гену DQB1*201. Выявлена ассоциативная связь доброкачественной семейной пузырчатки с генами гистосовместимости DRB1*3, DRB1*13 и DQB1*02. Вероятность формирования доброкачественной семейной пузырчатки у носителей данных генов повышена в 33,7; 4,5 и 58,4 раз соответственно. Предрасположенность к развитию буллезного пемфигоида выявлена у носителей гена DRB1*3, при этом риск увеличивается в 38 раз. Гены DQB1*602-8 и DQA1*0103 имеют при этом роль протекторов.

3. Установлено, что статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом соотносится со степенью тяжести патологического процесса. В то же время отсутствует взаимосвязь уровня общего IgE с вульгарной пузырчаткой и ее степенью тяжести.

4. Выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем D-димера и обострениями пузырных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид). Важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с буллезным пемфигоидом. Полученные данные целесообразно учитывать при назначении сопутствующей терапии при данных пузырных дерматозах.

5. У пациентов с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом выявлен дефицит витамина D в сыворотке крови. Прием препарата витамина D в дозе 8000 ЕД / сутки в случае выявленного дефицита у данной категории пациентов положительно влияет на качество жизни и снижает среднее количество рецидивов заболевания в течение года. Вспомогательная терапия препаратом витамина D не оказывает влияния на среднюю поддерживающую дозировку преднизолона у пациентов с вульгарной пузырчаткой, снижение степени тяжести патологического процесса во время обострений на фоне основной терапии применительно к пациентам с вышеуказанными пузырными дерматозами.

6. Разработанный подход к патогенетической терапии больных доброкачественной семейной пузырчаткой на основе применения рекомбинантного генно-инженерного биологического препарата омализумаб, нацеленного на FcεRI IgE, повышает эффективность проводимого лечения и позволяет расширить потенциальные возможности лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой.

7. Применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб у пациентов с вульгарной пузырчаткой демонстрирует высокую эффективность и стойкую ремиссию вульгарной пузырчатки не менее, чем в течение 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с наследственным анамнезом, отягощенном по пузырным дерматозам, целесообразно определять генетически детерминированные предрасполагающие факторы данной патологии. Носителей аллелей гистосовместимости HLA-A10, DRB1*3, DQB1*02 следует определить в группу риска по развитию вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки, буллезного пемфигоида. Наибольшее внимание следует обратить на пациентов-обладателей генов DRB1*3, DQB1*02, риск возникновения пузырных дерматозов в

данном случае повышается более чем в 26 раз. У женщин дополнительное значение имеет носительство гена DQB1*503, риск развития пузырных дерматозов возрастает в данном случае в 8,5 раз. Повышенной устойчивостью к вышеуказанным пузырным дерматозам обладают пациенты-носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17.

2. Наиболее подвержены риску формирования вульгарной пузырчатки пациенты-носители HLA-DRB1*3 и DRB1*14, риск у них повышается в 20,5 и 12 раз соответственно. У пациентов с семейным анамнезом доброкачественной семейной пузырчатки стоит обратить внимание на представительство генов DRB1*3 и DQB1*02. Риск формирования доброкачественной семейной пузырчатки у них повышается в 33 и 17 раз соответственно.

3. Особое внимание стоит уделить пациентам-обладателям генов HLA-DQB1*304 и DQB1*402. Риск возникновения буллезного пемфигоида при выявлении хотя бы одного из двух данных генов повышается в 20 раз.

4. Раннее выявление генетически обусловленных факторов риска развития пузырных дерматозов посредством использования генов гистосовместимости HLA у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по данной патологии позволит лечащему врачу разработать комплекс профилактических рекомендаций, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания и минимизировать риски триггерного влияния экспосом-факторов.

5. Следует определять уровень общего IgE у пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом. Данный маркер коррелирует со степенью тяжести заболевания, и на его уровень можно полагаться при принятии решения о выборе альтернативной терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб при отсутствии эффекта от базисной терапии доброкачественной семейной пузырчатки с использованием топических комбинированных лекарственных средств, системных антибактериальных и глюкокортикостероидных препаратов.

6. Пациенты с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом находятся в группе риска по повышению ряда показателей коагуляции, особенно в период обострения. Рекомендовано определять уровень D-димера, а у пациентов с буллезным пемфигоидом дополнительно фибриноген в период обострения. В случае выявления повышенных значений необходимо рассматривать вопрос о назначении сопутствующей терапии антикоагулянтами непрямого действия.

7. Целесообразно определять уровень витамина D в сыворотке крови пациентов с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом. С целью оптимизации прогноза дальнейшего течения данных пузырных дерматозов и улучшения показателей качества жизни пациентам рекомендована адьювантная терапия препаратами

витамина D на постоянной основе с контрольными показателями 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови на уровне не менее 60 нг/мл.

8. У пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением вульгарной пузырчатки, торпидным к проводимой терапии системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами, целесообразно проводить альтернативную терапию генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб.

9. При выборе терапии сопутствующих заболеваний у пациентов с пузырьными дерматозами следует с особой осторожностью подходить к назначению ингибиторов дипептилпептидазы-4, диуретиков (фуросемид), гипотензивных средств (каптоприл), некоторых антибиотиков (ампициллин) ввиду возможного провоцирования дебюта пузырьных дерматозов данными препаратами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Дрождина, М.Б.** Заболеваемость истинной пузырчаткой в Кировской области / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин, О.С. Стром** // Тезисы научных работ XVII Съезда дерматовенерологов и косметологов. – 2017. – С. 13.
2. **Дрождина, М.Б.** Заболеваемость дерматозом Дюринга в Кировской области / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин, О.А. Фуринова** // Тезисы научных работ XVII Съезда дерматовенерологов и косметологов. – 2017. – С. 14.
3. **Дрождина, М.Б.** Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2017. – № 6. – С. 47–52.
4. **Дрождина, М.Б.** Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2017. – № 3. – С. 68–74.
5. Кошкин, С.В. Пузырные дерматозы: учебное наглядное пособие для врачей / **С.В. Кошкин, М.Б. Дрождина.** – Киров: ООО «Веси», 2017. – 268 с.
6. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis / M. Eskin-Schwartz, **M. Drozhkina**, O. Sarig, A. Gat, T. Jackman, O. Isakov, N. Shomron, L. Samuelov, N. Malchin, A. Peled, D. Vodo, A. Hovnanian, T. Ruzicka, S. Koshkin, R.M. Harmon, J.L. Koetsier, K.J. Green, A.S. Paller, E. Sprecher // **Am J Dermatopathol.** – 2017. – Vol. 39. – № 6. – P. 440–444. [Scopus]
7. **Дрождина, М.Б.** Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин,**

А.О. Иутинская // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 53–58. [Scopus]

8. **Дрождина, М.Б.** Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли. Описание редкого клинического случая / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вятский медицинский вестник.** – 2018. – № 3 (59). – С. 79–84.

9. **Дрождина, М.Б.** Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро - Хейли - Хейли. Обзор литературы / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2018. – Т. 94. – № 4. – С. 7–14.

10. **Дрождина, М.Б.** Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение репетиформного дерматоза Дюринга / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2018. – № 2. – С. 74–80.

11. **Дрождина, М.Б.** Клиника, диагностика и лечение буллезного эпидермолиза / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин, И.И. Захур, В.А. Бобро** // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2019. – № 4. – С. 13–21.

12. **Дрождина, М.Б.** Клинико-морфологические и молекулярные особенности буллезного эпидермолиза, подходы к классификации / **М.Б. Дрождина** // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 242–252. [Scopus]

13. **Дрождина, М.Б.** Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы / **М.Б. Дрождина** // **Дерматовенерология. Косметология.** – 2019. – Т. 5. – № 4. – С. 412–422.

14. **Дрождина, М.Б.** Субкорнеальный пустулез Снеддона - Уилкинсона: обзор современной литературы / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2019. – Т. 95. – № 1. – С. 15–20.

15. **Дрождина, М.Б.** Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов / **М.Б. Дрождина, В.А. Бобро, Ю.А. Сенникова** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2021. – Т. 97. – № 1. – С. 16–26.

16. **Дрождина, М.Б.** Герпетиформный дерматит Дюринга. Состояние проблемы. Подходы к терапии / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вятский медицинский вестник.** – 2023. – № 4 (80). – С. 98–101.

17. **Дрождина, М.Б.** Взаимосвязь уровня витамина D с аутоиммунными и неаутоиммунными пузырными дерматозами. Подходы к адьювантной терапии / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2024. – Т. 23. – №5. – С. 565–573. [Scopus]

18. **Дрождина, М.Б.** Значимость определения уровня сывороточного иммуноглобулина Е при пузырьных дерматозах / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вятский медицинский вестник.** – 2024. – № 1 (81). – С. 14–18.

19. **Дрождина, М.Б.** Изменения коагуляционного потенциала и перспективы их выявления в диагностике и лечении буллезных дерматозов / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вятский медицинский вестник.** – 2024. – № 1 (81). – С. 51–56.

20. **Дрождина, М.Б.** Роль антигенов гистосовместимости HLA-I в прогнозировании риска развития ряда аутоиммунных и неаутоиммунных пузырьных дерматозов / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин, П.Г. Чупраков** // **Вятский медицинский вестник.** – 2024. – № 3 (83). – С. 6–13.

21. **Дрождина, М.Б.** Обзор современных методик и анализ эффективности лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2024. – Т. 100. – № 6. – С. 70–80.

22. **Патент на изобретение № 2829252**, Российская Федерация, С2, МПК А61К 39/395; А61К 9/08; А61Р 17/00. Способ лечения доброкачественной семейной пузырчатки с применением омализумаба / **М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин, П.В. Городничев.** Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2023120697, заявл. 07.08.2023; **опубл. 13.05.2024, Бюл. № 14.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПД – аутоиммунные пузырные дерматозы
- БП – буллезный пемфигоид
- ВП – вульгарная пузырчатка
- ГКС – глюкокортикостероидные гормоны
- ДВ – доверительная вероятность
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДСП – доброкачественная семейная пузырчатка
- НПД – неаутоиммунные пузырные дерматозы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СКО – среднее квадратическое отклонение
- СОС – средняя ошибка среднего
- 25ОН-Vit D – 25-гидроксивитамин D
- BPDAI – The Bullous Pemphigoid Disease Area Index / индекс степени тяжести и площади поражения при буллезном пемфигоиде
- BSA – Body Surface Area / унифицированный для всех кожных заболеваний индекс площади поражения
- DLQI – Dermatology Life Quality Index / дерматологический индекс качества жизни
- EF – этиологические фракции
- FcεRI – высокоаффинный рецептор для иммуноглобулина E
- HLA – Human Leukocyte Antigens / лейкоцитарные антигены человека, главный комплекс гистосовместимости
- Ig – иммуноглобулин
- NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards
- PDAI – Pemphigus Disease Area Index / индекс площади поражения при пузырчатке
- PF – профилактические фракции
- PGA – Physician's Global Assessment / шкала общей оценки врачом
- RR – относительный риск