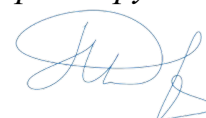


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Кошкин Сергей Владимирович

Киров – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Аутоиммунные и неаутоиммунные пузырьные дерматозы	20
1.2. Аутоиммунные пузырьные дерматозы.....	21
1.2.1. Антитела, выявляемые при аутоиммунных пузырьных дерматозах.....	21
1.2.2. Главный комплекс гистосовместимости и аутоиммунные заболевания.....	23
1.3. Неаутоиммунные пузырьные дерматозы	25
1.4. Интраэпидермальные и субэпидермальные пузырьные дерматозы.....	26
1.4.1. Интраэпидермальные пузырьные дерматозы	26
1.4.1.1. Аутоиммунные пузырьчатки.....	29
1.4.1.2. Доброкачественная семейная пузырьчатка.....	55
1.4.2. Субэпидермальные аутоиммунные пузырьные дерматозы	66
1.4.2.1. Буллезный пемфигоид.....	66
1.5. Диагностика аутоиммунных пузырьных дерматозов	75
1.5.1. Антиген-специфические серологические анализы	78
1.5.2. Рекомбинантные моноспецифические субстраты, используемые в реакции непрямой иммунофлюоресценции	78
1.5.3. Многопараметрический мозаичный ВЮСНIP в реакции непрямой иммунофлюоресценции.....	79
1.5.4. Иммуноферментные тесты	81
1.5.4.1. Многопараметрический иммуноферментный анализ	82
1.5.5. Иммуноблотинг	83
1.5.6. Взаимосвязь системы коагуляции и некоторых аутоиммунных дерматозов	83
1.5.7. IgE-опосредованные иммунные реакции при пузырьных дерматозах	87
1.5.8. Взаимосвязь уровня витамина D с аутоиммунными и неаутоиммунными системными заболеваниями	90

1.6. Определение степени тяжести патологического процесса при пузырьных дерматозах.....	93
1.7. Качество жизни пациентов с пузырьными дерматозами.....	95
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
2.1. Методы исследования	99
2.1.1. Клинические методы исследования.....	100
2.1.2. Методы клинико-лабораторной диагностики.....	101
2.1.2.1. Показатели коагуляции	102
2.1.2.2. Общий иммуноглобулин Е и 25-гидроксивитамин D.....	102
2.1.2.3. Методы тканевого типирования.....	103
2.2. Статистический анализ	105
2.3. Методы терапии.....	108
2.4. Дизайн исследования	109
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (1 И 2 ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)	112
3.1. Клиническая характеристика контингента больных.....	112
3.1.1. Дерматологический индекс качества жизни.....	121
3.2. Изменение уровня общего иммуноглобулина Е и его влияние на течение заболевания у пациентов с пузырьными дерматозами	122
3.3. Изменение коагуляционного потенциала и его влияние на течение заболевания у пациентов с пузырьными дерматозами	125
3.4. Характер распределения генов главного комплекса гистосовместимости класса I у больных с пузырьными дерматозами.....	133
3.5. Характер распределения генов главного комплекса гистосовместимости класса II у больных с пузырьными дерматозами	140
ГЛАВА 4. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗОВ (3 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	154
4.1. Применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб в терапии вульгарной пузырчатки	154

4.2. Подходы к терапии пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой	159
4.2.1. Опыт внутрикожного применения ботулотоксина для лечения доброкачественной семейной пузырьчатки.....	159
4.2.2. Применение апремиласта в терапии доброкачественной семейной пузырчатки	161
4.2.3. Альтернативные методики терапии доброкачественной семейной пузырчатки	163
4.2.4. Применение генно-инженерного биологического препарата омализумаб для лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырьчаткой, демонстрирующих повышенный уровень общего иммуноглобулина E.....	164
4.3. Витамин D как адъювантная терапия при пузырьных дерматозах	175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	188
ВЫВОДЫ	203
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	205
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	212
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	244

ВВЕДЕНИЕ

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 [6, 146]. 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 [31, 146]. 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) [146]. 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 [146, 251]. К АПД, помимо пузырчатки и БП, относятся: рубцующий пемфигоид, герпетиформный

дерматит Дюринга, иммуноглобулин (Ig) А линейная пузырчатка, пемфигоид беременных, приобретенный буллезный эпидермолиз.

Большинство АПД – потенциально опасные для жизни патологические процессы и с точки зрения патогенеза, и присоединяющихся осложнений, и побочных эффектов системной терапии, подавляющей иммунологическую активность. Учитывая то, что основными клиническими признаками АПД являются пузыри на коже и слизистых оболочках, вскрывающиеся с образованием эрозий на коже или слизистых, это ведет к повышенному риску суперинфекции, трансэпидермальной потери воды, электролитному дисбалансу и развитию в ряде случаев фатальных последствий.

К неаутоиммунным пузырьным дерматозам (НПД) относятся: простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз, а также доброкачественная семейная пузырчатка (ДСП) [86, 185].

Несмотря на то, что пузырьные 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 пузырьных 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, включающими остеопороз, остеонекроз, гипертоническую

болезнь, гипокалиемию и связанные с ней нарушения сердечного ритма, диабет, желудочно-кишечные кровотечения, миелосупрессия, проблемы со зрением, 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 [79]. Однако, патогенетические механизмы, лежащие в основе потери дермально-эпидермальной адгезии, которые являются вторичными по отношению к связыванию аутоантител, остаются не полностью изученными. Вторичные механизмы патогенеза БП, запускающиеся после связывания аутоантител БП со своими мишенями, могут быть подразделены на комплемент-зависимые и комплемент-независимые [207]. Например, IgG1 запускает воспалительный каскад комплемента, приводящий к рекрутированию нейтрофилов и эозинофилов при БП и, следовательно, к высвобождению протеолитических ферментов. Эозинофильные инфильтраты и нередко выявляющаяся периферическая эозинофилия являются хорошо известными признаками БП. Высокие уровни цитотоксических белков, хранящихся в секреторных гранулах, таких как катионный белок эозинофилов, основной белок, равно как и среда Th2, связанная с повышенными уровнями интерлейкина (IL) 4, IL-5 и IL-13, основных цитокинов, участвующих в биологии эозинофилов, обычно наблюдаются как в пораженной коже, так и в сыворотке крови пациентов с БП [136,

269]. Кроме того, эозинофилы были признаны также основным источником IL-31 – цитокина, играющего значительную роль в воспалении, связанном с зудом, при БП [110]. Было выдвинуто предположение, что эозинофилы имеют строгую связь с анти-VP180 IgE – аутоантителами, патогенная роль которых в БП все чаще признается в последние годы [203]. L. Lin et al. (2017) было доказано, что эозинофилы имеют решающее значение для IgE-опосредованного образования пузырей, показав, что связывание анти-VP180-NC16A IgE с базальными кератиноцитами индуцирует рекрутирование эозинофилов в гуманизированной высокоаффинной модели IgE-рецептора (FcεRI) мышей с БП [125]. В дополнение к комплемент-зависимым механизмам появляется все больше доказательств того, что также комплемент-независимые пути играют фундаментальную роль в патогенезе БП. В настоящее время активно изучается роль ряда сигнальных путей, способствующих стимуляции В-клеток (например, через активацию толл-подобных рецепторов), а также вспомогательных воспалительных механизмов, ответственных за образование пузырей (например, через стимуляцию оси Th17 и активацию каскада коагуляции). Помимо IgG в патогенезе БП, как показал ряд исследований, участвуют также аутоантитела IgE, которые могут быть обнаружены в коже и/или сыворотке крови пациентов. 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 (ЛП) в Бразилии, единичные данные по повышению общего IgE были описаны у пациентов с вульгарной пузырчаткой [141]. Необходимо отметить, что эозинофилы являются основным источником тканевого фактора (ТФ), 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 [47, 52, 94, 131, 144, 294]. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D у населения России [3, 5], целесообразно продолжить изучение корреляций данного состояния с дерматологическими заболеваниями, включая пузырьные дерматозы.

Пристальное внимание в последние десятилетия уделяется и взаимосвязи главного комплекса гистосовместимости и различных пузырьных 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 [6, 65, 142, 243]. Ассоциация гена гистосовместимости HLA-DQB1*0301 с полиморфизмом в митохондриальном аденозинтрифосфат-8-гене были описаны при БП [124].

Н.В. Махнева в 2009 при исследовании экспрессии антигенов HLA выявила вовлечение этих антигенов в патологический процесс при ряде пузырьных дерматозов, сопровождающееся разной степенью экспрессии антигенов HLA I и HLA II (HLA-DR) классов вплоть до полного их угнетения и появления в тех структурах эпидермиса, где в норме они отсутствуют [31].

Вышеперечисленные направления исследований и гипотезы являются недостаточно изученными, требующими дальнейшего анализа их роли в патогенезе пузырьных 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 пузырьных 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 пузырьных 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 пузырьными 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 пузырьными дерматозами (вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой).
3. Оценить значение общего IgE в патогенезе ряда пузырьных 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 пузырьных 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 адъювантной 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 пузырными 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 пузырных дерматозов: ВП, БП и ДСП. Впервые определены предрасполагающие и протективные аллели гистосовместимости HLA-I, II в развитии данных пузырных дерматозов. У носителей аллели HLA-DRB1*3 вероятность развития вышеуказанных пузырных дерматозов повышается в 26,3 раз. У обладателей гена гистосовместимости DQB1*02 риск появления пузырных дерматозов повышен в 26,6 раз. Превентивными свойствами в плане формирования данных заболеваний обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*303. Вероятность развития пузырных

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 ритуксимаба – 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 пузырьных дерматозов, прогноз течения заболеваний и изменение качества жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленные маркеры групповой принадлежности по системе HLA у больных с пузырьными 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 пузырьных 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 пузырьных 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 пузырьными 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 пузырных 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 пузырными 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 пузырными дерматозами (ВП, БП, ДСП) отмечается дефицит витамина D в сыворотке крови. Степень тяжести патологического процесса при пузырных 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 пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП). Поддерживающую терапию препаратом витамина D целесообразно использовать в качестве сопутствующей к основной терапии пузырных 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аутоиммунные и неаутоиммунные пузырьные дерматозы

Пузырные дерматозы – группа распространенных, опасных для жизни дерматологических заболеваний. Основными клиническими признаками являются пузыри на коже и слизистых оболочках, после вскрытия которых формируются эрозии. По патогенетическим признакам выделяют аутоиммунные и неаутоиммунные буллезные дерматозы. При аутоиммунных буллезных заболеваниях патогенные аутоантитела могут быть обнаружены как в циркулирующей крови, так и в области элементов поражения кожи. Аутоантитела при данной группе заболеваний нацелены на различные внутри- и внеклеточные структуры в эпидермисе и в зоне базальной мембраны, которые отвечают за межклеточный контакт между эпидермальными кератиноцитами и за адгезию базальных кератиноцитов к дерме [10, 29]. Связывание антител с их антигеном-мишенью приводит к воспалению в соответствующем сегменте эпидермиса и деградации локальной структуры, что приводит к разделению пораженных слоев кожи. Вследствие этих процессов клинически наблюдается образование пузырей, эритемы и эрозий на коже и слизистых оболочках. Наиболее распространенными формами АПД являются вульгарная, листовидная, себорейная и вегетирующая пузырьчатка, а также БП. Менее распространенными пузырьными дерматозами в данной группе являются герпетиформный дерматит, рубцующийся пемфигоид, линейная IgA пузырьчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз и пузырьчатка беременных. НПД имеют различную этиологию и могут возникать при дерматозах воспалительного, инфекционного, лекарственного генеза, а также являться генетически обусловленными. Генетически обусловленные НПД представляют из себя обширную группу заболеваний, наиболее часто встречающейся среди которых является ДСП. Группу наследственных НПД дополняют такие редкие заболевания как простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз [13, 26].

1.2. Аутоиммунные пузырьные дерматозы

Данная группа пузырных дерматозов подразделяются на интраэпидермальные и субэпидермальные в зависимости от пораженного слоя кожи [121, 248]. Клинически наиболее распространенными двумя типами буллезных кожных заболеваний являются пузырчатка и БП.

1.2.1. Антитела, выявляемые при аутоиммунных пузырьных дерматозах

Выработка аутоантител, образующих иммунные комплексы со структурными белками кожи и слизистых оболочек, которые являются компонентами десмосом (например, десмоглеины, десмоколлины, плакины) и гемидесмосом (например, BP180, BP230, плектин, интегрин $\alpha 6\beta 4$, ламинин 332, ламинин $\gamma 1$, коллаген типа VII) – основа патогенеза АПД. В результате этого процесса происходит разделение слоев кожи и образование пузырей и эрозий [6, 16, 31]. Особенности выработки аутоантител и соответствующие антигены-мишени при различных пузырьных дерматозах приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Специфика выработки аутоантител при пузырьных дерматозах [251]

Заблевание	Уровень расположения пузырей	Антитела	Таргетный антиген
Вульгарная пузырчатка	Интраэпидермально	IgG	Десмоглеин 3* Десмоглеин 1
Листовидная пузырчатка		IgG	Десмоглеин 1
Вегетирующая пузырчатка		IgG	Десмоглеин 3, Десмоглеин 1 Десмоколин 3
Себорейная пузырчатка		IgG	Десмоглеин 1
Паранеопластическая пузырчатка		IgG	Десмоглеин 3, Энвоплакин, Периплакин, Десмоглеин 1, Десмоплакин I, Десмоплакин II, Эпиплакин, Плектин, BP230, Десмоколлин 1, Десмоколлин 2, Десмоколлин 3, $\alpha 2$ -макроглобулин-лайк Протеин 1

Продолжение Таблицы 1

Заболевание	Уровень расположения пузырей	Антитела	Таргетный антиген
IgA пузырчатка	Интраэпидермально	IgA	Десмоглеин 1, Десмоглеин 3, Десмоколлин 1, Десмоколлин 2, Десмоколлин 3
Лекарственно-индуцированная пузырчатка		IgG	Десмоглеин 1 Десмоглеин 3
Буллезный пемфигоид	Субэпидермально	IgG	BP180 (NC16A), BP230
Пемфигоид беременных		IgG	BP180 (NC16A), BP230
Линейные IgA дерматозы		IgA	BP180 (LABD97/LAD-1) BP180 (NC16A) BP230
Рубцующий пемфигоид		IgA/IgG	Ламинин 332, <i>BP180 (C-терминальные эпитопы),</i> BP180(NC16A), BP230, <i>αβ4 integrin,</i> <i>коллаген VII типа</i>
Анти-ламинин σ1/p200 пемфигоид		IgG	Ламинин γ1 (p200)
Пузырные формы красного плоского лишая		IgG	BP180 (NC16A), BP230
Приобретенный буллезный эпидермолиз		IgG	Коллаген VII типа
Герпетиформный дерматит Дюринга		IgA	Эпидермальная трансклутаминаза, Тканевая трансклутаминаза, эндомизиум, Деамидированный глиадин
Примечание: * – жирным шрифтом отмечены наиболее значимые таргетные антигены			

Схематичное изображение мишеней аутоантител при АД по J. Gosink и W. Schlumberger [146] отображено на Рисунке 1.

Активация сигнальных путей, ведущих к аутоантитело-индуцированной патологии, сильно различается у разных заболеваний.

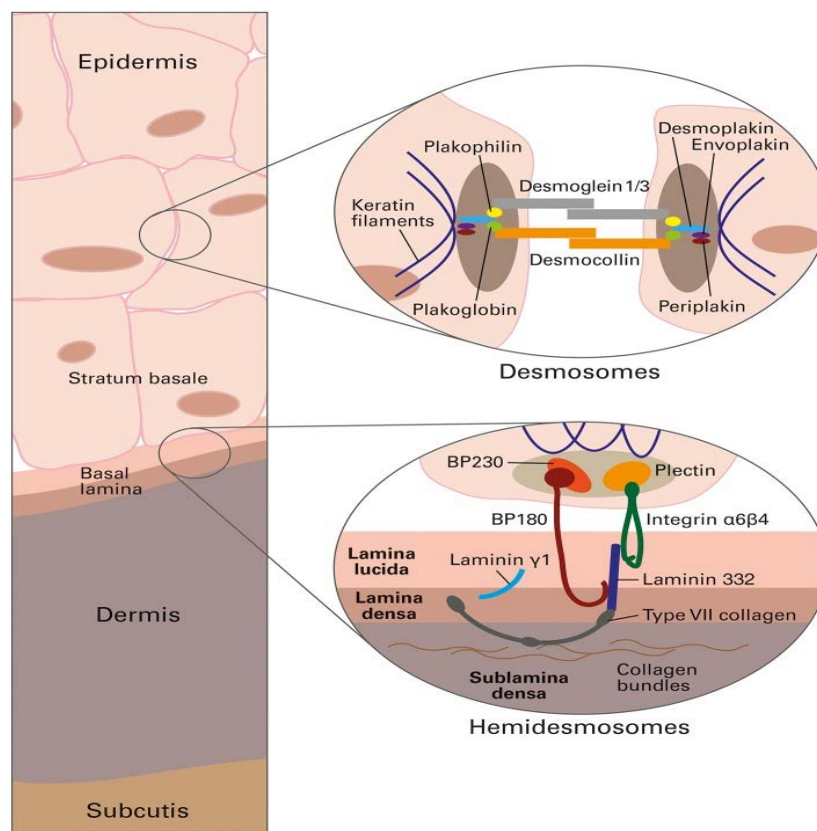
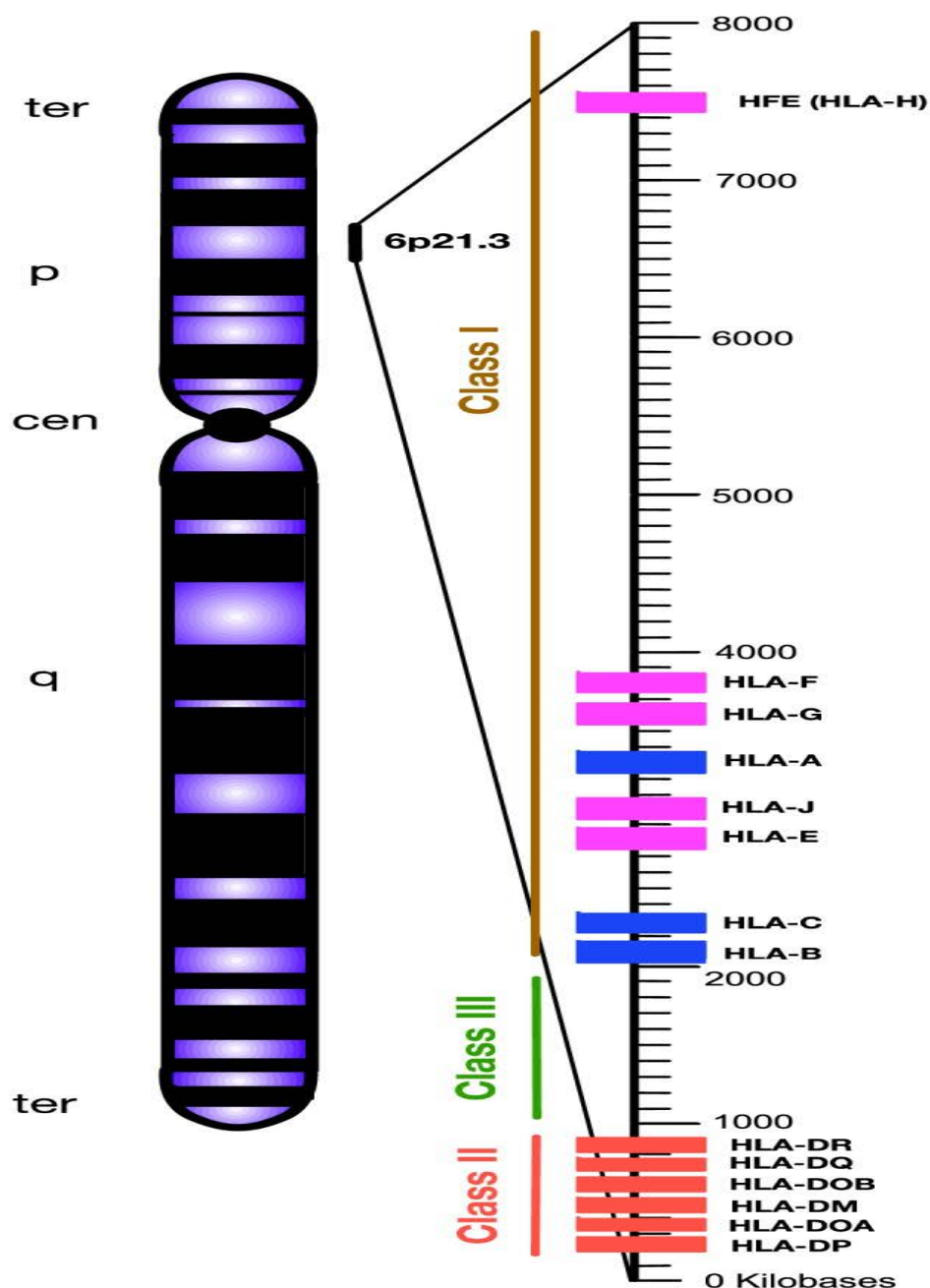


Рисунок 1 – Наиболее важные антигены-мишени при АД [146]

1.2.2. Главный комплекс гистосовместимости и аутоиммунные заболевания

Главный комплекс гистосовместимости является связующим звеном между различными вовлеченными аутоантигенами. Область HLA расположена на хромосоме 6 и присутствует только у людей, кодирует гены главного комплекса гистосовместимости. На Рисунке 2 представлена упрощенная схема расположения и организации генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). HLA-класс I включает «классические» локусы HLA-Ia и «неклассические» HLA-Ib, которые отображены синим и розовым цветом. HLA-класс II кодируется различными локусами, отмеченными красным. В отличие от HLA-класса I и II, область HLA-класса III не кодирует HLA. Вместо этого эта плотно упакованная область кодирует различные воспалительные молекулы, комплемент и белки теплового шока.



Теломеры – ter; Центромера – cen; p – короткое плечо; q – длинное плечо

Рисунок 2 – Расположение и организация генов человеческого лейкоцитарного антигена на хромосоме 6 человека [87]

Гены HLA класса I известны как HLA-A, HLA-B и HLA-C, кодирующие белки, присутствующие на поверхности почти всех клеток. Гены HLA класса II содержат три субрегиона: DP, DQ и DR. Каждый субрегион имеет один экспрессированный ген α - и β -цепей, содержит шесть генов: HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA и HLA-DRB1 [34]. Гены HLA класса III занимают на 6-й хромосоме промежуточное положение между генами

класса I и класса II. Функции молекул HLA I класса заключаются в презентации Т-лимфоцитам расположенных на поверхности клетки антигенов-пептидов, образовавшихся в цитоплазме, II класса — в презентации антигенов-пептидов, которые образуются во внеклеточном пространстве. Антигены HLA класса I экспрессируются на всех ядродержащих клетках и тромбоцитах (за исключением клеток центральной нервной системы), в то время как антигены HLA класса II экспрессируются на антиген-презентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, клетки Лангерганса, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки тимуса [37]. Гены III класса не кодируют классические антигены гистосовместимости, но их продукты выполняют целый ряд важнейших биологических функций, например, контролируют активность ферментов цитохрома P450, кодируют 4-й компонент комплемента. Антигены гистосовместимости HLA демонстрируют значительную связь с аутоиммунными заболеваниями, представляя наиболее сильные предрасполагающие генетические факторы. Однако, в последнее время появляется все больше данных о связи HLA-комплекса с неаутоиммунными заболеваниями (в том числе инфекционными), о влиянии HLA на их степень тяжести и прогноза [31, 146, 251].

1.3. Неаутоиммунные пузырьные дерматозы

В патогенезе неаутоиммунных пузырьных заболеваний основная роль отводится генетическим факторам, определяющим наследственный характер данной подгруппы заболеваний. К НПД относятся ДСП, простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз.

Как аутоиммунные, так и не аутоиммунные пузырьные дерматозы могут быть представлены интраэпидермальной и субэпидермальной локализацией пузырей.

1.4. Интраэпидермальные и субэпидермальные пузырьные дерматозы

1.4.1. Интраэпидермальные пузырьные дерматозы

Это большая группа заболеваний, включающих в себя вульгарную, листовидную, себорейную и вегетирующую пузырчатку, паранеопластическую, лекарственно-индуцированную, IgA-пузырчатку и доброкачественную семейную пузырчатку Гужеро-Хейли-Хейли.

При интраэпидермальных пузырьных дерматозах аутоиммунная система нацелена главным образом на трансмембранные адгезивные молекулы типа кадгерина (десмоглеин 1 и 3). Десмоглеины (Dsg) вместе с десмоколлинами обеспечивают сцепление между эпидермальными кератиноцитами и связаны внутриклеточно с промежуточной филаментной сеткой через различные типы плакинов. В ответ на связывание аутоантител, клеточный метаболизм, внутриклеточная передача сигналов и структура десмосом подвергаются изменениям, которые вызывают потерю межклеточной адгезии (основа акантолиза) и образование внутриэпидермального расщепления, что приводит к возникновению вялых пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [6].

Классификация буллезных дерматозов в зависимости от генеза патологического процесса и уровня залегания пузырей представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Классификация пузырьных дерматозов

Уровень расположения пузыря в эпидермисе	Аутоиммунные пузырьные дерматозы	Неаутоиммунные пузырьные дерматозы
Интраэпидермальные пузырьные дерматозы	Вульгарная пузырчатка	Простой буллезный эпидермолиз
	Буллезный пемфигоид Рубцующийся буллезный пемфигоид	Доброкачественная семейная пузырчатка
Субэпидермальные пузырьные дерматозы	Герпетиформный дерматит	Пограничный буллезный эпидермолиз
	Линейная IgA пузырчатка	Дистрофический буллезный эпидермолиз
	Приобретенный буллезный эпидермолиз	
	Пемфигоид беременных	

Клинический фенотип пузырьного дерматоза (то есть место образования пузырей) определяется профилем лежащих в основе антител и нормальным распределением Dsg1 и Dsg3 в тканях. Dsg1 преимущественно экспрессируется на поверхности эпидермиса, тогда как Dsg3 накапливается в основном в более глубоких слоях эпидермиса и в слизистых оболочках. В этой связи различные виды кадгедринов определяют особенности клиники различных видов пузырчатки.

Наиболее изученный и распространенный интраэпидермальный пузырьный дерматоз – пузырчатка – является полигенным аутоиммунным заболеванием, носит спорадический характер, редко регистрируется более одного пациента с данным диагнозом в семье. Однако, необходимо отметить, что циркулирующие аутоантитела IgG выявлялись чаще у членов семьи пациентов с ВП, чем в здоровой популяции [1]. Аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит и сахарный диабет 1 типа, также чаще обнаруживаются у родственников пациентов с ВП [1]. Это говорит о том, что существует генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям в целом, и подтверждает роль генетических факторов в патогенезе пузырчатки. Распределение связанных локусов варьируется в зависимости от региона и населения. Исследования в ряде стран выявили, что HLA связан с патогенезом пузырчатки. DQB1*0503 и DRB1*0402 – аллели HLA, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ВП из Франции, Испании, Словакии, Италии, Бразилии и Северной Америки [251].

Самое крупное исследование о корреляционных связях главного комплекса гистосовместимости HLA и пузырчатки был выполнен в Китае. S.Y. Zhang et al. в 2019 г. на 365 пациентах с ВП, на 104 пациентах с ЛП и 1105 здоровых пациентах из контрольной группы идентифицировали специфические аллели для ВП (HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*14:01) и ЛП (HLA-DQB1*03:02), тогда как HLA-DQB1*05:03 оказался специфическим аллелем как для ВП, так и для ЛП [259]. Мета-анализ, проведенный S.C.L. Gough et al. (2007) об ассоциации между HLA-DRB1 и ВП предполагает, что HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*08 и

HLA-DRB1*14 связаны с генетической предрасположенностью к развитию ВП [147].

Аллели HLA, ассоциированные с развитием пузырчатки в различных странах, представлены в Таблице 3 [37, 147, 299].

Таблица 3 – HLA-корреляции с ВП в различных странах мира [299]

Страна/ регион мира	Аллели HLA
Бразилия	HLA-DRB1*0402,*0804,*1401,*1404; DQA1*0301; DQB1*0302,*0503
Венесуэла	HLA-DRB1*0402,*1401
Европа	HLA-DR4 (DRB1*0402,*0406;DQB1*0302), HLA-DR14 (DRB1*1401,*1405;DQB1*0503)
Израиль (евреи ашкенази)	HLA-DRB1*0402; DQw8; DQB1*0302
Иран (не евреи)	HLA-DRB1*0402,*1401; DQA1*0104;03011; DQB1*0302,*0502; DRB4
Китай	HLA-DRB1*1401,*1404,*1405,*1407,*1408, 120x; DQB1*0503
Северная Америка (не евреи)	HLA-DR3 DRB1*03, DRB1*0402 и DQB1*0503
Словакия	HLA-DRB1*0402,*0404;1454,1404,1405 DQB1*0302,*0502
Тунис	HLA-DR3 DRB1*03, DQB1*0302 и DRB1*04
Турция	HLA-B35, B44, CW4, DR4, DR14, DQ4 и DQ8
Франция	HLA-DRB1*0402,*1404;1404; DQB1*0302,*0503
Япония	HLA-B1*1507 HLA-DRB1*04, DRB1*14

Развитие аутоиммунных заболеваний, как правило, многофакториальное. К перечню этих факторов относятся: генетическая предрасположенность, этническая принадлежность, возраст, окружающая среда и пол. Аутоиммунные заболевания чаще регистрируются у женщин, что особенно выражено при системной красной волчанке, синдроме Шегрена и аутоиммунном тиреоидите, причем женщины составляют более 85% всех случаев. При ревматоидном артрите и рассеянном склерозе 60–75% пациентов составляют женщины [300]. Различия в составе половых гормонов, таких как прогестерон и тестостерон, могут объяснить различия в иммунных механизмах и распространенности аутоиммунных заболеваний у

женщин [300]. Половые стероиды могут напрямую влиять на иммунную систему и на компоненты презентации антигена, активации лимфоцитов, экспрессии генов цитокинов. Они также могут оказывать косвенное влияние на концентрацию кортикостерона и кортизола, которая выше у женщин, чем у мужчин. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют выработку половых гормонов и механизм их действия в тканях [300].

Глюкокортикоиды и иммуносупрессивные препараты в настоящее время являются основными средствами лечения аутоиммунных буллезных кожных заболеваний. Из-за длительного течения и повторяющихся эпизодов заболеваний пролонгированный прием глюкокортикоидов и иммунодепрессантов может привести к частым и значительным побочным реакциям, таким как остеопороз, остеонекроз, гипертония, диабет, желудочно-кишечные кровотечения и миелосупрессия. Цель текущего исследования сосредоточена на лучшем понимании патогенеза пузырчатки, БП и ДСП, чтобы разработать более безопасные и эффективные терапевтические средства для лечения заболеваний.

1.4.1.1. Аутоиммунные пузырчатки

Пузырчатки – группа редких аутоиммунных пузырных заболеваний. По оценкам экспертов, заболеваемость составляет два новых случая на миллион жителей в год в Центральной Европе [30, 107]. При пузырчатке наблюдается тяжелое, хронически рецидивирующее течение со значительным ухудшением качества жизни и высоким уровнем смертности в случае отсутствия адекватной терапии [4, 34, 194].

Различные типы пузырчатки были идентифицированы на основе клинических и гистоморфологических характеристик, а также на основе ряда антигенов, против которых вырабатываются аутоантитела. Основными формами пузырчатки являются обыкновенная, себорейная, вегетирующая и листовидная, но в последние десятилетия были описаны и неклассические формы пузырчатки: паранеопластическая, герпетиформная и пузырчатка IgA [4, 24, 96].

Наиболее часто встречающимися разновидностями пузырчатки являются вульгарная и листовидная, на которые приходится 70% и 15–20% всех случаев пузырчатки соответственно [300].

Распространенность ВП является этнически и географически неравномерной. Заболеваемость составляет от 0,76 новых случаев на миллион в год в Финляндии и 3,5 новых случаев на миллион в год в Японии до 16,1 случаев на миллион в год в Израиле (во всем мире заболеваемость этой болезнью наиболее высока среди евреев-ашкенази средиземноморского происхождения) [4, 189]. В большинстве стран ВП встречается чаще, чем ЛП: например, во Франции ВП составляет 73% всех случаев пузырчатки, а в Японии соотношение между ВП и ЛП составляет 2:1. Исключение составляют Финляндия, Бразилия и Тунис; в последних двух – эндемичные очаги ЛП [96, 228]. В различных исследованиях представлены противоречивые данные относительно эволюции заболеваемости ВП: в то время как в Бразилии и Великобритании заболеваемость увеличилась за последнее десятилетие, в Израиле за последние 16 лет наблюдалось снижение [102, 143, 216, 237].

Как и другие аутоиммунные заболевания, ВП чаще встречается у женщин. Соотношение мужчин и женщин колеблется от 1:1,5 в Израиле и Иране до 1:4 в Тунисе. ВП может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего дебют заболевания отмечается в возрасте от 40 до 60 лет. В некоторых странах Ближнего Востока и Бразилии заболевание начинается раньше: в Бразилии проводилось исследование, которое выявило, что 17,7% случаев ВП возникают в возрасте до 30 лет [51, 181, 228].

Общеизвестно влияние генетических и иммунологических факторов на начало ВП. Однако факторы окружающей среды (например, лекарства, специфические нарушения диеты, вирусные заболевания) могут вызвать дебют пузырчатки или повлиять на него в качестве триггера [143]. Удивительно, но недавний систематический обзор пришел к выводу, что курение является возможным фактором защиты от ВП, хотя другие исследования с другими методологиями не смогли воспроизвести этот результат [216].

За последние годы были описаны новые ассоциации между ВП и различными состояниями, включая инфекции и аутоиммунные, сердечно-сосудистые, эндокринные, гематологические и нейропсихиатрические заболевания. Нарушениями, наиболее сильно связанными с ВП, были миастения, мукозит полости рта, бессонница, гидраденит и гематологические новообразования [194, 300]. Также была продемонстрирована взаимосвязь между ВП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с хроническим воспалительным процессом, снижением физической активности из-за боли и дискомфорта, вызванного кожным процессом, а также применением системных кортикостероидов. Хотя его патофизиология остается неопределенной, крайне важно оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ВП [181]. Люди с аутоиммунными дерматологическими заболеваниями склонны к развитию других сопутствующих аутоиммунных процессов. В когортных исследованиях ВП была связана с системной красной волчанкой, РА, аутоиммунным тиреоидитом, диабетом 1 типа и миастенией [51, 228].

Известно, что паранеопластическая пузырьчатка чаще всего ассоциирована с гематологическими злокачественными новообразованиями (неходжкинской лимфомой и хронической лимфоцитарной лимфомой), может быть связана с легочными карциномами и меланомой, саркомами, гипергаммаглобулинемией Вальденстром. Есть данные о пациенте с вирусом иммунодефицита человека и В-лимфомой, страдавшего паранеопластической пузырьчаткой [15, 58, 158, 226]. У ряда пациентов были выявлены доброкачественные новообразования, включая тимому и болезнь Кастлмана [15, 58]. Хотя связь между гематологическими новообразованиями и паранеопластической пузырьчаткой бесспорна, до сих пор нет доказательств, подтверждающих связь с данными патологиями с ВП. Недавнее исследование в Германии показало, что распространенность гематологических новообразований в два раза выше у пациентов с ВП по сравнению с контрольной группой [198]. Популяционное исследование, в котором участвовали 1985 пациентов с пузырьчаткой и 9874 человек из контрольной группы, показало, что распространенность хронических лейкозов, множественных миелом и

неходжкинских лимфом была выше среди пациентов с ВП по сравнению с контролем. Связь с хроническим лейкозом оставалась значительной даже после корректировки кожного процесса иммуносупрессивной терапией [217]. Возможные объяснения связи между пузырьчаткой и гематологическими новообразованиями: хроническая иммуностимуляция и интенсивный воспалительный процесс, вызывающий проонкогенные мутации в клетках с постоянной репликацией; стойкая активация В-лимфоцитов, вызывающая изменение цитокинового профиля и устойчивость к апоптозу; использование иммунодепрессантов для лечения ВП, таких как азатиоприн, которые увеличивают риск гематологической неоплазии [217]. В том же исследовании была продемонстрирована значительная связь ВП с неоплазиями пищевода и гортани, с распространенностью в три и два раза выше, чем в контрольной группе, соответственно. Связи с новообразованиями других органов не наблюдалось [240].

Антигены, инициирующие патологический процесс при ВП, представляют собой Dsg1 и Dsg3, которые являются трансмембранными гликопротеинами 160 и 130 кДа соответственно. По своей природе они являются неотъемлемой частью десмосом семейства кадгеринов, ответственных за межклеточную адгезию плоского многослойного эпителия. При ВП происходит угнетение адгезивной функции десмоглеинов аутоантителами, что приводит к образованию пузырей.

Кадгерины – кальций-зависимые молекулы межклеточной адгезии, которые необходимы для сохранения целостности тканей. Их можно разделить на две группы: классические (кадгедрины Р и N) и десмосомальные кадгедрины (десмоглеины и десмоколлины). Структурно они имеют пять внеклеточных доменов, которые неразличимы между группами, трансмембранный домен и цитоплазматические домены, которые отличаются между классическими и десмосомальными кадгерины. Дистальный внеклеточный домен молекулы кадгедрина связывается с соответствующим дистальным доменом соседней клеточной молекулы; на них нацелены аутоантитела, ответственные за расщепление [4, 209].

Десмоглеины имеют четыре изоформы: Dsg1 (160 кДа) и Dsg3 (130 кДа) экспрессируются только в многослойном плоском эпителии, где реализуется клиника пузырчатки; Dsg2 экспрессируется во всех тканях с десмосомами, включая простой эпителий и миокард; Dsg4 экспрессируется в волосяных фолликулах и, возможно, участвует в поражениях кожи головы, которые часто возникают при пузырчатке [167]. Десмоколлины представляют собой другую группу трансмембранных гликопротеинов, которые вместе с десмоглеинами составляют десмосому. Пока не известно, играют ли десмоколлины роль в этиопатогенезе пузырчатки и почему они не могут компенсировать потерю функции десмоглеина.

В коже Dsg1 экспрессируется по всему эпидермису, более интенсивно в поверхностных слоях, тогда как Dsg3 концентрируется в нижних слоях эпидермиса (базальный и парабазальный) и не определяется в поверхностных слоях эпидермиса. В слизистых оболочках экспрессируются Dsg1 и Dsg3, но Dsg1 имеет гораздо меньшие концентрации, чем Dsg3 [4, 213, 214, 223].

При преимущественном поражении слизистой оболочки при ВП основным определяемым антигеном является Dsg3. В коже изолированная дисфункция Dsg3 не может образовывать пузыри, так как полностью компенсируется Dsg1. Однако в слизистой оболочке низкая концентрация Dsg1 недостаточна для компенсации дисфункции Dsg3, что приводит к преобладанию поражений слизистой оболочки без поражения кожи [4, 107, 213, 214].

В патогенезе ВП с одновременным вовлечением в процесс кожи и слизистых участвуют как Dsg1, так и Dsg3. Поэтому на коже и слизистых оболочках образуются обширные пузыри. В настоящее время не ясно, почему расщепление происходит только в супрабазальном слое, а не по всему эпителию, учитывая экспрессию Dsg1 и Dsg3 по всему эпидермису. Возможные объяснения могут быть следующими: антитела из дермы имеют более легкий доступ к базальному слою, а межклеточная адгезия базального слоя может быть слабее, чем адгезия на поверхности эпидермиса, из-за меньшего количества десмосом.

При ВП выявляются аутоантитела IgG, направленные против Dsg1 и/или Dsg3. В ряде исследований было продемонстрировано, что подкласс IgG4

преобладает в острой фазе заболевания, тогда как IgG1 связан с периодами ремиссии [213, 214].

В настоящее время механизм, с помощью которого связывание аутоантител с десмоглеинами приводит к акантолизу, остается неясным. Возможные гипотезы этого феномена включают: изменения в передаче сигналов внутриклеточной трансдукции и разрыв цитоскелета, что приводит к сокращению кератиноцитов; пространственному препятствию для адгезии десмоглеина; и образование, среди прочего, десмоглеин-дефицитных десмосом [4, 213, 300].

При ЛП Dsg1 является основным антигеном. В коже в случаях дисфункции Dsg1 наблюдается расщепление поверхностного эпидермиса, поскольку это единственная область, где присутствует только Dsg1 без сопутствующей экспрессии Dsg3. Более глубокие слои не затрагиваются, поскольку присутствие Dsg3 компенсирует дисфункцию Dsg1. В слизистой оболочке дисфункция Dsg1 не ведет к расщеплению из-за совместной экспрессии Dsg3 в более высоких концентрациях по всей длине эпителия. Таким образом, преобладающая клиническая картина при ЛП – поверхностные поражения на кожных покровах без поражения слизистых оболочек.

Клинические проявления ВП могут включать в себя поражение слизистых оболочек или кожи (Рисунки 3–7). Почти у всех пациентов наблюдаются поражения слизистой оболочки, в основном в полости рта, с кожными поражениями или без них. Поражение слизистых полости рта является первым проявлением в 50–70% случаев и возникает у 90% пациентов в течение болезни [212]. Возникают болезненные, легко вскрывающиеся эрозии. Излюбленные места локализации – слизистая щек и неба, губы и десны. Эрозии множественные, разных размеров и неправильной формы; они склонны к периферическому росту, без адекватной терапии не склонны к реэпителизации [98]. Могут поражаться другие слизистые оболочки, включая конъюнктиву, слизистую носа, глотки, гортани, пищевода, влагалища, полового члена и прямой кишки [98]. Поражение полости рта может сохраняться в течение нескольких месяцев, прежде чем начнется

распространение патологического процесса на кожу или другие слизистые оболочки [228].



Рисунок 3 – Поражение слизистой оболочки полости рта при ВП



Рисунок 4 – Типичные проявления ВП на кожных покровах в стадию разгара заболевания

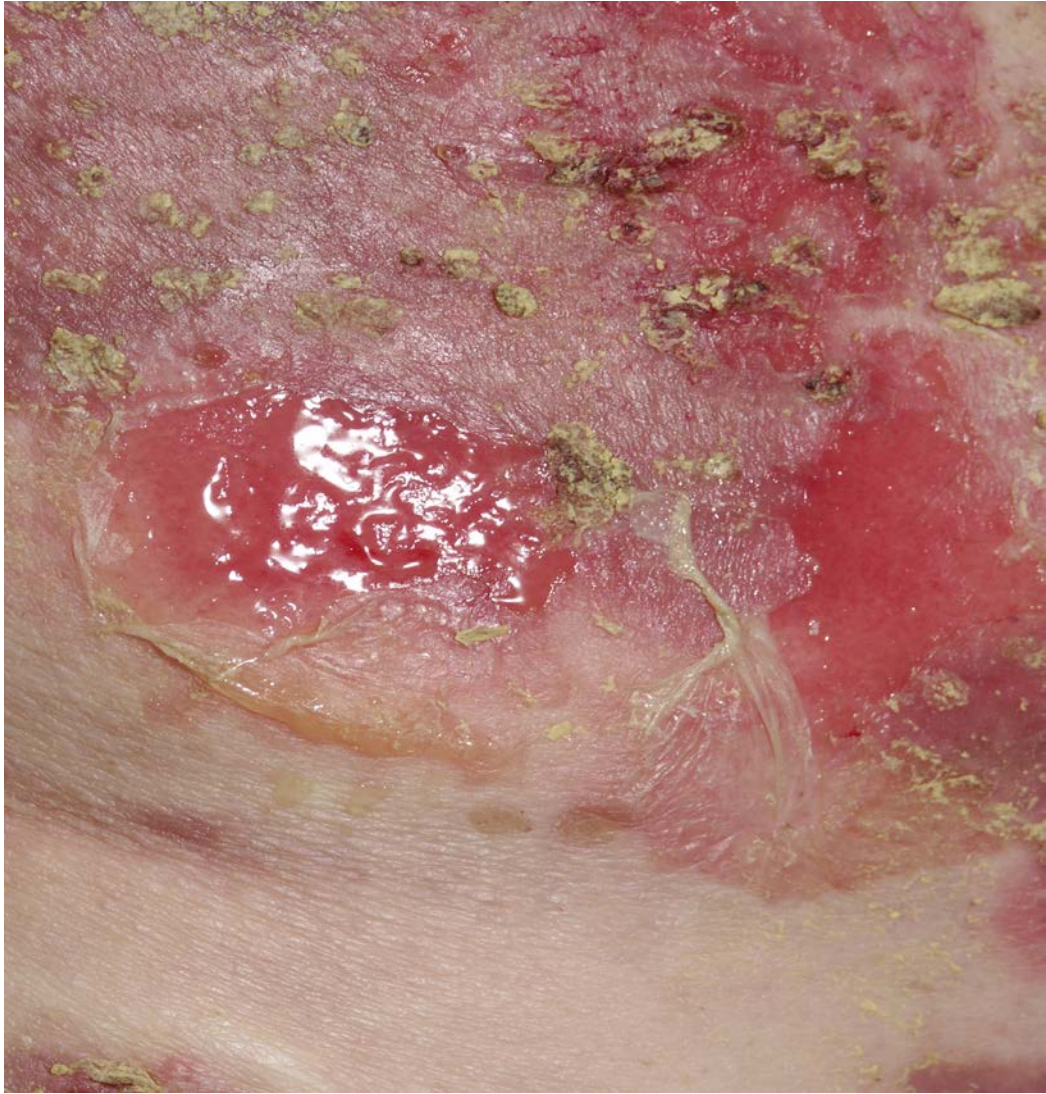


Рисунок 5 – Типичные проявления ВП в стадию разгара заболевания



Рисунок 6 – Типичные проявления ВП на кожных покровах в стадию эпителизации



Рисунок 7 – Типичные проявления ВП на кожных покровах в стадию эпителизации

Поражение кожи может быть локализованным или генерализованным. У большинства пациентов на видимо неизменной или эритематозной коже появляются вялые пузыри с серозным или геморрагическим содержимым. Пузыри легко вскрываются, что приводит к болезненным, легко кровоточащим эрозиям. Поражения кожи могут наблюдаться в любом месте, но преимущественное поражение – в области туловища, пахово-бедренных, подмышечных и инфрамаммарных складках (Рисунки 8–10), на волосистой части головы, лице (Рисунок 10). Ладони и подошвы обычно не поражаются. Образующиеся эрозии покрываются серозно-геморрагическими корками без тенденции к заживлению. После эпителизации эрозий может наблюдаться вторичная гиперпигментация.

Из-за обилия десмоглеинов в волосяном фолликуле кожа головы обычно также вовлекается в патологический процесс при ВП [251] (Рисунок 11).



Рисунок 8 – Поражение инфрамаммарных областей



Рисунок 9 – Поражение пахово-бедренных складок



Рисунок 10 – Поражение аксиллярных складок



Рисунок 11 – Поражение волосистой части головы и лица при ВП

ВП имеет хронически рецидивирующее течение с периодами ремиссии и обострения. Без надлежащего лечения ВП может иметь фатальные последствия, так как обширный участок кожи может потерять функцию эпидермального барьера, что приведет к потере жидкостей организма, присоединению вторичной инфекции, кахексии. Вторичная бактериальная инфекция – одно из наиболее частых осложнений, которое может прогрессировать до септического шока [228].

Для клинической оценки степени тяжести патологического процесса при ВП могут быть использованы следующие международные индексы [20]:

- индекс площади поражения при пузырчатке (Pemphigus Disease Area Index – PDAI) [218, 243];
- индекс степени тяжести при пузырчатке (Pemphigus Severity Score – PSS) [98, 214, 218];
- индекс интенсивности поражения кожи при аутоиммунных буллезных заболеваниях (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score – ABSIS) [188, 214];
- унифицированный для всех кожных заболеваний индекс площади поражения (Body Surface Area – BSA), который будет иметь в данном случае дополнительное значение.

Индекс PDAI является более надежным и простым в использовании в повседневной практике, чем индекс ABSIS, для более детального анализа степени тяжести течения пузырчатки в случае легкого или среднетяжелого течения болезни [20].

ЛП встречается во всем мире реже, чем обыкновенная пузырчатка. Вовлечение слизистой оболочки отсутствует даже при широко распространенном заболевании. При ЛП (Рисунки 12 и 13) в крови пациентов выявляются преимущественно аутоантитела к Dsg1, который более выраженно экспрессируется в коже верхней части туловища. Dsg1 присутствует, но лишь в незначительной степени, в слизистых оболочках, что объясняет отсутствие поражения слизистой оболочки при ЛП. Обнаружение аутоантител к Dsg3 в ряде случаев также возможно при ЛП, однако выявление их не сопровождается поражением слизистых.



Рисунок 12 – Клинические проявления ЛП



Рисунок 13 – Клинические проявления ЛП

Вегетирующая пузырьчатка – редкий клинический вариант акантолитической пузырьчатки, на который приходится 1–2% всех случаев пузырьчатки. Эта разновидность пузырьчатки проявляется вегетирующими бляшками, в основе которых лежит грануляционная ткань и корки. Высыпания располагаются в интритригинозных областях (Рисунки 13 и 14), трение усугубляет процесс, частичная окклюзия и мацерация ведут к частому присоединению вторичной инфекции, что способствует дополнительной экссудации и образованию грануляционной ткани [81, 219]. Описаны два клинических подтипа: вегетирующая пузырьчатка типа Неймана, которая считается тяжелой и обычно начинается как ВП с пузырями, которые вскрываются с образованием гипертрофических эрозий, переходящих в экссудативные вегетирующие разрастания, и вегетирующая пузырьчатка типа Аллопо, более легкая форма, дебютирующая с пустул, которые вскрываются и образуют вегетирующие эрозии [81, 219].



Рисунок 14 – Типичные проявления и локализация вегетирующей пузырьчатки



Рисунок 15 – Типичные проявления и локализация вегетирующей пузырчатки

Себорейная пузырчатка, или синдром Сенира-Ашера, первоначально была описана как вариант пузырчатки с признаками красной волчанки, но в настоящее время она рассматривается как локализованная форма ЛП и также считается АПД (Рисунки 16 и 17). Аутоантитела нацелены на Dsg1, но могут дополнительно нацеливаться на антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (анти-Ro, анти-La, анти-Sm и антигены двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)) [219]. Клинически образование пузырей совпадает с себорейной эритематозной сыпью, напоминающей сыпь при волчанке [247].



Рисунок 16 – Клинические проявления себорейной пузырьчатки Сенира-Ашера

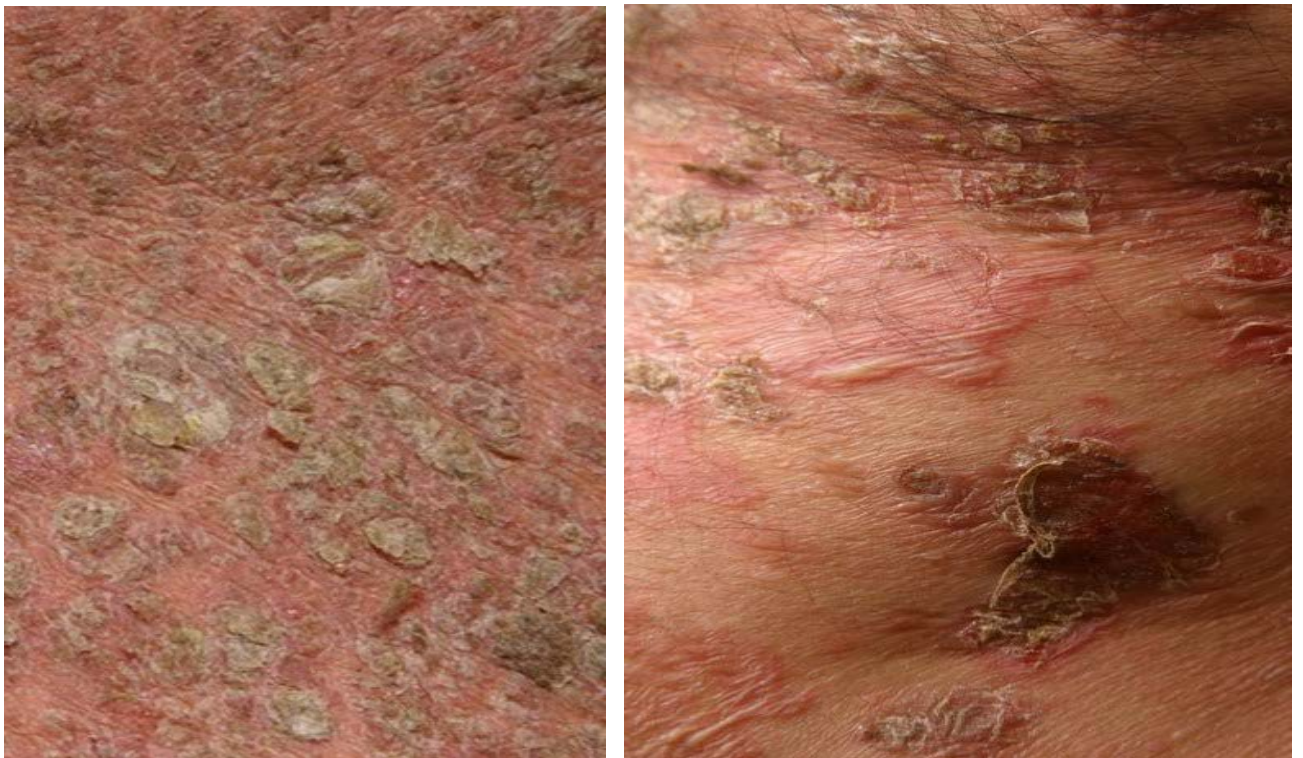


Рисунок 17 – Клинические проявления себорейной пузырьчатки Сенира-Ашера

Терапия ВП. Учитывая преимущественно тяжелый характер поражения кожи и слизистых при АПД в целом и ВП в частности, а также высокий уровень смертности, основой базисной терапии является применение системных препаратов (пероральных или парентеральных). Лечение следует начинать как можно раньше с целью достижения и поддержания ремиссии заболевания.

Системные кортикостероиды являются основой лечения ВП, поскольку они обладают сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. С началом использования системных кортикостероидов для терапии пузырчатки в 1950-х годах смертность снизилась с 75% до 30% [247, 285].

Преднизолон является наиболее часто используемым пероральным кортикостероидом. Хотя часть авторов предпочитает дозы от 40 до 60 мг/сут для пациентов с легкой ВП и от 60 до 100 мг/сут для более тяжелых состояний, большинство авторов предпочитают вводить полные дозы (1–2 мг/кг/сут перорально) [20]. Ранее использовавшиеся чрезвычайно высокие дозы (3–4 мг/кг/сут) оказались нежелательны из-за частых и серьезных побочных эффектов. Улучшение наблюдается в течение нескольких дней, новые поражения перестают появляться через 7–14 дней, полная реэпителизация может занять до двух месяцев. Когда состояние пациента стабилизируется, свежие очаги не появляются, наблюдается полная реэпителизация существующих очагов, дозу кортикостероидов начинают медленно снижать. Процесс снижения дозировки и достижения поддерживающей дозы может занять несколько месяцев, является индивидуальным, единых протоколов не существует. Нет единого мнения о том, как увеличить дозу в случае рецидива. Рецидивы обычно более легкие, чем первоначальная картина заболевания, требуют более низких доз преднизолона, чем те, которые используются для первоначального контроля [247, 268, 285]. Наш опыт показывает отсутствие необходимости применения высоких доз глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) для установления контроля за заболеванием. В соответствии с нашим опытом, как правило, бывает достаточно первоначального назначения 0,75–1,0 мг/кг/сут с медленным, постепенным (в течение 5–6 месяцев) снижением дозировки преднизолона вплоть до

поддерживающей (15–20 мг/сут). В ряде случаев терапия преднизолоном может сочетаться с применением иммуносупрессивной терапии метотрексатом. На Рисунках 18–19 продемонстрирована успешная терапия с использованием такой схемы.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной М., 1949 г.р., поступил в кожное отделение КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 22.02.2015 с жалобами на наличие распространенных высыпаний, поражающих лицо, подмышечные впадины, туловище и конечности, сопровождающихся незначительной болезненностью. Болен в течение 2 месяцев, когда впервые обратил внимание на появление высыпаний в полости рта и носовых ходах, сопровождающихся кровянистыми корками. Связь с провоцирующими факторами не выявлена, наследственность не отягощена. Привычные интоксикации отрицает. Применял смягчающие мази, полоскал рот раствором ромашки, без видимого эффекта. При распространении процесса на конечности и туловище обратился к дерматологу и был госпитализирован в стационар. Сопутствующие заболевания больного: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. Функциональный класс II. Нарушение кровообращения 2 степени. Гипертоническая болезнь 2 степени, группа риска 3. Хроническая анемия легкой степени тяжести. Больной постоянно принимает изоптин и кардиомагнил.

При поступлении состояние удовлетворительное. В легких ослабленное везикулярное дыхание с бронхиальным оттенком, тоны сердца глухие, ритм правильный, при аускультации – акцент 2 тона над аортой, систолический шум, частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, диурез в пределах возрастной нормы. Стул со склонностью к запорам.

Патологический кожный процесс распространенный, симметричный, остро-воспалительного характера. На кожных покровах нижних век, носовых ходов, красной каймы губ, полости рта, туловища, сгибательной поверхности

верхних и нижних конечностей определяются множественные пузыри от 0,5 до 3 см в диаметре, заполненные серозно-геморрагической жидкостью, с тонкой, легко вскрывающейся крышкой. Пузыри располагаются на визуальном фоне, склонны к увеличению по периферии при надавливании на крышку (положительный симптом Асбо-Ганзена). Симптом Никольского резко-положителен. На месте вскрытых пузырей образуются розово-красные эрозии, местами покрытые серозно-геморрагическими корками. В подмышечных впадинах и межъягодичной складке определяются множественные вегетации, местами эрозированные. Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп не изменены. Патологические изменения волос отсутствуют.

Общий анализ крови от 23.02.2015: гемоглобин 94 г/л; эритроциты $3,2 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель 0,90; лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л, п/я 41%, с/я 39%, эозинофилы 6%, лимфоциты $1,5 \times 10^9$ /л; моноциты $0,4 \times 10^9$ /л; скорость оседания эритроцитов 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,6 ммол/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 31,6 U/l, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 37,8 U/l, билирубин общий 6,0 ммол/л, билирубин прямой 2,67 ммол/л, холестерин общий 7,2 ммол/л, триглицериды 0,98 ммол/л, мочевины 8,4 ммол/л, дисглобулинемия.

Общий анализ мочи от 23.02.2015: без особенностей.

В мазках-отпечатках с дна свежих эрозий обнаружены акантолитические клетки Тцанка. На основании клинико-лабораторного обследования больному выставлен диагноз: Вульгарная пузырчатка, подтвержденный гистологически.

Лечение пациенту было назначено в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при средне-тяжелых формах пузырчатки. Назначена ударная доза преднизолона – 90 мг в сутки (таблетированная форма). В течение 3 недель удалось постепенно снизить дозу преднизолона до 50 мг в сутки, был дополнительно назначен метотрексат в дозировке 7,5 мг каждые 7 дней, что позволило постепенно снизить ежедневную дозировку преднизолона до 30 мг. В качестве заместительной и сопутствующей терапии, в том числе для профилактики побочных эффектов, пациент получал

омепразол, препараты калия, глюконат кальция, капсулы, содержащие в своем составе витамины А и Е, препарат, содержащий сульфат железа и витамин С. Местное лечение: туширование эрозий раствором фукарцина, мазь, содержащая мометазона фуроат.

Продолжительность лечения в стационаре составила 5 недель. В ходе лечения прекратилось появление свежих пузырей, эрозии эпителизовались, на их месте образовались очаги вторичной гиперпигментации (Рисунки 18 и 19). Симптом Никольского отрицательный, высыпания на слизистых отсутствуют. Больной выписан в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.



Рисунок 18 – Пациент с ВП до начала терапии преднизолоном и метотрексатом



Рисунок 19 – Тот же пациент после адекватно проведенной терапии в течение 5 недель

Зачастую кортикостероиды назначаются в форме пульс-терапии в случаях, когда невозможно достичь контроля с помощью преднизолона в дозе выше 1 мг/кг/сут. Метилпреднизолон (1 г/сут/внутривенно) или дексаметазон (300 мг/сут/внутривенно) используются в течение трех дней подряд. Преимущество пульс-терапии заключается в том, что она позволяет быстрее снизить дозу преднизолона, минимизируя побочные эффекты [20, 259, 268].

Кортикостероиды очень эффективны и экономичны в использовании для контроля ВП у большинства пациентов, но их применение сопровождается частыми и тяжелыми побочными эффектами. Наиболее серьезными из них являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, кожные и системные инфекции, язва желудка и 12-перстной кишки, остеопороз, некроз головки бедренной кости, глаукома и кортизоновая катаракта. Чтобы свести к минимуму

эти побочные эффекты, а также заболеваемость и смертность от вульгарной пузырчатки, и вопреки тому, что предлагалось несколько десятилетий назад, в настоящее время рекомендуется, чтобы суточная доза преднизолона не превышала 1,5 мг/кг/сут. В случае предпочтения к назначению более высоких доз преднизолона, вероятность кожных инфекций и развития сепсиса (основной причины смертности данной группы пациентов) значительно увеличивается [259].

Адьювантные препараты используются в случаях, когда состояние пациента невозможно контролировать с помощью только кортикостероидов или когда у пациента есть клинические противопоказания для приема высоких доз кортикостероидов (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, глаукома, остеопороз, язвенная болезнь) [232, 233].

Азатиоприн – цитотоксический препарат, используемый при большинстве аутоиммунных заболеваний. Механизм действия основан на подавлении метаболизма пуринов и синтеза ДНК, рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков. Азатиоприн снижает клеточный метаболизм и подавляет митоз, препятствует синтезу гамма-глобулина и функции Т-лимфоцитов, а также зависимому от Т-хелперов ответу В-клеток и супрессорной функции В-клеток. Действие азатиоприна при терапии ВП хорошо изучено, это самый старый и наиболее часто назначаемый иммуносупрессивный препарат при ВП [138, 222, 273]. Рекомендуемая доза азатиоприна при ВП составляет 100–200 мг/сут (1–3 мг/кг/сут) перорально, в два приема. Для достижения полного терапевтического эффекта требуется от четырех до шести недель, что ограничивает его использование в качестве монотерапии [220]. Препарат также достаточно токсичен, побочные эффекты реализуются в виде лейкопении, тромбоцитопении, анемии, панцитопении и гепатотоксичности. Длительная иммуносупрессия может увеличить риск инфекций и новообразований.

Циклофосфамид – цитотоксический препарат, избирательно влияющий на В-лимфоциты и продукцию антител. При ВП рекомендуемая пероральная дозировка 1–3 мг/кг/сут, возможно сочетание с дексаметазоном, пульс-терапия [220, 234]. Его основные токсические эффекты – бесплодие, предрасположенность

к неоплазиям, лимфопении и сепсису. Из-за его более высокой токсичности его следует рассматривать как адьювантный препарат только в случаях, резистентных к применению азатиоприна [115, 224].

Метотрексат обладает противовоспалительным действием и подавлением пролиферации клеток за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы, что может быть использовано в качестве адьювантной терапии ВП в дозе от 10–20 мг/неделю в случае терапевтической неэффективности других препаратов. Наиболее частыми побочными эффектами являются желудочно-кишечная непереносимость, гематологическая токсичность и системные инфекции [283, 303].

Дапсон – препарат, обладающий противовоспалительным и анти-ФНО действием, также используется в качестве адьювантной терапии при ВП в дозе от 50–200 мг/сут перорально, с противоречивыми результатами, описываемыми в литературе. Его побочные эффекты обычно являются дозозависимыми и обратимыми [116, 259].

Ритуксимаб – химерное моноклональное анти-CD20-антитело, используется в тяжелых, упорных случаях ВП. Различные проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали его эффективность, которая приводит к полной и стойкой ремиссии у большинства пациентов в течение 3–4 месяцев [114, 261]. Клинические рекомендации Британской ассоциации дерматологов (2017) и Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020) регламентируют способ введения ритуксимаба из расчета 375 мг/м^2 , 1 раз в неделю в течение четырех недель. Ритуксимаб обычно хорошо переносится, и серьезные побочные эффекты возникают редко, включают в себя нейтропению, гипогаммаглобулинемию, сепсис.

Плазмаферез впервые использован в 1978 году для лечения ВП с целью удаления патогенных аутоантител из кровотока. Однако было обнаружено, что он запускает обратный эффект с более высокой продукцией этих аутоантител после их удаления из кровотока. Поэтому рекомендуется назначать его вместе с кортикостероидами и иммунодепрессантами (например, пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом) ежемесячно на срок до одного года [60,

285]. Т.В. Абрамовой (2019) были разработаны опытные образцы иммуносорбента для селективной сорбции антител к Dsg3 типа из сыворотки крови больных пузырчаткой, что послужило основой для создания нового метода терапии больных пузырчаткой [1].

Новые иммунобиологические препараты изучаются в настоящее время в клинических исследованиях на предмет их эффективности, безопасности и экономичности для пациентов с ВП. К ним относятся велтузумаб, окрелизумаб и обинутузумаб (антитела для подкожного введения против CD20 второго и третьего поколений), которые обладают более высокой аффинностью к связыванию и вызывают более сильное истощение В-клеток по сравнению с ритуксимабом [60, 114, 163, 178]. Разработка этих моноклональных антител против CD20 может привести к значительному прогрессу в лечении пузырчатки.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, которые подавляют некоторые функции В-клеток, а также препарат эфгартигимод – сконструированный Fc-фрагмент, полученный из IgG1 человека, в настоящее время изучаются для терапии пузырчатки [45]. Недавно исследователи сконструировали химерный рецептор аутоантител – Т-клетки, которые распознают домены Dsg для селективного нацеливания на аутореактивные В-клетки, которые потенциально могут использоваться в качестве таргетной терапии пузырчатки [45, 163]. Другие новые потенциальные методы лечения включают ингибиторы цитокинов, моноклональные антитела против CD25, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и терапию поликлональными регуляторными Т-клетками [223, 260]. Окончательные результаты клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность данных препаратов в лечении пузырчатки пока не опубликованы, но велика вероятность, что данные новые методы лечения улучшат выживаемость и качество жизни пациентов с пузырчаткой.

Характеристика наиболее распространенных АПД с интраэпидермальным расположением пузырей представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика наиболее распространенных АПД с интраэпидермальным расположением пузырей [244]

Заболевание	Возраст	Локализация	Вовлечение слизистых	Элементы	Коморбидности	Лечение	Прогноз
Вульгарная пузырчатка	Средний	Волосистая часть головы, лицо, складки, генерализация	Ротоглотка, конъюнктива, гениталии	Вялые пузыри, эрозии, вегетации в складках	Аутоиммунные заболевания, тимома	ГКС, иммуносупрессанты, дапсон, иммунобиологические препараты	Вариабельный, может смягчаться
Вегетирующая пузырчатка	Средний	Складки	Ротовая полость, гениталии	Вялые пузыри, пустулы, вегетации		ГКС, иммуносупрессанты, дапсон, иммунобиологические препараты	Вариабельный, может смягчаться
Листовидная пузырчатка	Средний	Волосистая часть головы, лицо, грудь, спина, себорейные участки, генерализация	Нет	Корко-чешуйки, корко-эрозии, эритродермия		ГКС (системные и топические), иммуносупрессанты, иммунобиологические препараты	Доброкачественный, хронизация
Эндемическая пузырчатка	Дети, молодые	Голова, шея, генерализация	Не характерно	Вялые пузыри, вегетации, эритродермия		ГКС, иммуносупрессанты, антималярийные препараты	Хронизация, смертность <10%

Продолжение Таблицы 4

Заболевание	Возраст	Локализация	Вовлечение слизистых	Элементы	Коморбидности	Лечение	Прогноз
IgA-ассоциированная пузырчатка	Взрослые, дети	Аксиллярные складки, пах, лицо, конечности, волосистая часть головы	Не характерно	Вялые пустулы кольцевидной или цирциарной формы	IgA Моноклональные гамма-патии	Сочетание дапсона и ГКС, колхицин, ретиноиды, микофенолата мофетил, адалимумаб, ритуксимаб	Хронизация, благоприятный
Паранеопластическая пузырчатка	Взрослые, дети	Верхняя половина тела, ладони, подошвы	Тяжелые мукозиты	Полиморфные пузыри, эрозии, «таргетные» высыпания	Лимфопролиферативные заболевания и другие новообразования	Резекция опухоли, ГКС, химиотерапия	Плохой

1.4.1.2. Доброкачественная семейная пузырчатка

ДСП представляет собой генодерматоз, в основе которого лежит аутосомно-доминантная мутация в гене *ATP2C1*, ответственном за функцию кальций-зависимых аденозинтрифосфатаз, регулирующих секвестрацию кальция в аппарате Гольджи [180]. В результате дисрегуляции кальция происходит влияние на эпидермальные десмосомы, что ведет к надбазальному акантолизу. Клинически это приводит к образованию пузырей и эрозий, часто сливающимся в мокнущие и покрытые коркой бляшки. Эти поражения обычно локализуются в симметричных интратригинозных областях, таких как подмышечные впадины, пахово-бедренные и инфрамаммарные складки. Типичным симптомом заболевания является симптом «мозговых извилин», проявляющийся появлением шероховатых, бороздчатых, испещренных впадинами и трещинами бляшек в типичных локализациях (Рисунки 20 и 21).



Рисунок 20 – Симптом «мозговых извилин» в типичных анатомических локализациях при ДСП



Рисунок 21 – Симптом «мозговых извилин» в типичных анатомических локализациях при ДСП

Высыпания нередко сопровождаются болью и зудом, в ряде случаев могут иметь форму узоров, распространяться на различные участки кожи (Рисунки 22 и 23). Симптомы усугубляются такими факторами как пребывание на солнце, в жарком климате, при избыточном потоотделении и трении.

Гистологически супрабазальный акантолиз часто описывается как «полуразрушенная кирпичная стена» – появление структур, образованных базальными кератиноцитами [86] (Рисунок 24). Может присутствовать дискератоз, дерма поражается редко, хотя лимфоцитарный инфильтрат может быть обнаружен вокруг сосудистых структур. Кроме того, в отличие от ВП, антидесмосомные аутоантитела могут не обнаруживаться [86].



Рисунок 22 – Узорчатые высыпания при ДСП



Рисунок 23 – Узорчатые высыпания при ДСП

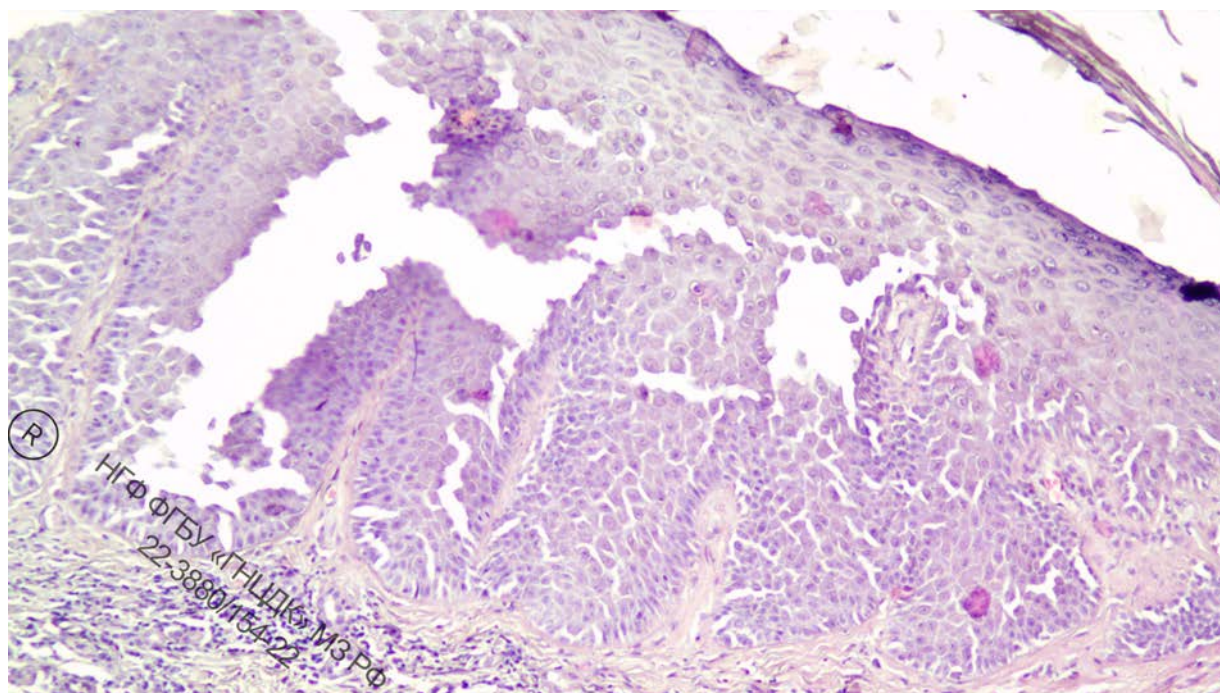


Рисунок 24 – Патоморфологическая картина при ДСП

ДСП имеет тенденцию к хронизации и трудно поддается лечению [14]. Дебют заболевания приходится на подростковый возраст, сопровождается яркой клинической картиной, частыми рецидивами или непрерывно-рецидивирующим течением, сопровождающимся выраженной субъективной симптоматикой. Пациенты отмечают значительное ухудшение качества жизни, обращает на себя внимание повышенный риск формирования плоскоклеточного рака кожи [263, 264] (Рисунок 25).

Возможные **методы лечения** включают местную и системную терапию, световую и лазерную терапию, а также иссечение кожных покровов с последующей трансплантацией кожного лоскута.

Традиционно лечение ДСП включает системные и топические антибиотики, кортикостероиды, циклоспорин, метотрексат и дапсон для пациентов с торпидным к проводимой терапии заболеванием. К сожалению, даже такого рода сильная системная терапия, как правило, не обеспечивает длительной ремиссии у большинства пациентов [157].



Рисунок 25 – Пациент с ДСП, на фоне которой развился плоскоклеточный рак полового члена

Микробная колонизация и присоединение вторичной инфекции являются важными модифицирующими ДСП факторами, и поэтому местные антибиотики и антисептики являются основой лечения [48]. Пациентам рекомендуется ношение легкой одежды для уменьшения потоотделения и трения, частое мытье излюбленных мест локализации противомикробными очищающими средствами для предотвращения микробной колонизации. Колонизация различными видами стафилококков, стрептококков, дерматофитов и *Candida* может усугублять клинику и препятствовать заживлению. Например, стафилококковая инфекция усугубляет акантолиз, что удлиняет сроки рецидива [48]. При легких формах заболевания рекомендуется применение 1% лосьона или крема с клиндамицином, 0,1% крем с гентамицином или 2% крем мупироцина 2–4 раза в день в течение 2–4 недель, промывание 4% раствором хлоргексидина глюконата в качестве дополнения. При легкой форме заболевания с грибковой колонизацией специалисты рекомендуют наносить 2% крем кетоконазола дважды в день в течение 2–4 недель [172].

Кортикостероиды местного действия часто используются в сочетании с антимикробными средствами местного действия. Их применение обычно должно быть ограничено по продолжительности лечения обострений, хотя в небольших

сериях случаев изучалось длительное лечение местными стероидами. В исследовании, проведенном S. Ikeda et al. в 1993 г., семи пациентам с ДСП были назначены сильнодействующие стероидные мази на продолжительное время. Все пациенты достигли ремиссии в течение 2–16 недель, а четыре пациента поддерживали ремиссию от 1,5 до 4 лет при постоянном применении местных стероидов. У этих больных развилась атрофия кожи и контактный дерматит без дальнейших побочных эффектов [48, 172]. Тем не менее, данные о продолжительных курсах лечения сильнодействующими стероидами для местного применения ограничены из-за их побочных эффектов, чаще всего атрофии кожи. Как правило, их следует применять короткими курсами, используя самые слабые по силе действия гормоны. Используется, так называемая, *step-down* терапия: в течение недели пациенты применяют стероиды с умеренной или высокой активностью дважды в день. Далее переходят на использование слабых стероидов местного действия [172].

Местные ингибиторы кальциневрина представляют собой полезный нестероидный подход для длительного контроля воспаления. В отличие от кортикостероидов, они не блокируют синтез коллагена и не приводят к атрофии кожи. Их можно наносить на чувствительные участки, включая лицо, веки, шею и кожные складки. Местное применение 0,1% мази такролимуса дважды в сутки изучалось в нескольких исследованиях, разрешение поражения обычно происходило через 2 недели лечения [282, 248]. Однако, имеются сообщения и о плохом эффекте при применении местной терапии такролимусом. Ряд авторов рекомендуют осторожный подход к такролимусу, так как регистрировали прогрессирующее обострение ДСП [196]. Еще в одном исследовании авторы обрабатывали одну подмышечную впадину пациента с ДСП только пастой из оксида цинка 50%, а другую – 0,1% такролимусом в сочетании с оксидом цинка два раза в день. После 3 месяцев лечения подмышечная впадина, обработанная комбинацией, показала меньшее улучшение, чем подмышечная впадина, обработанная только пастой из оксида цинка. Авторы пришли к выводу, что паста из оксида цинка сама по себе может быть безопасным и недорогим лечением [281].

Инъекции ботулотоксина также применяются для лечения ДСП. Белок ботулинического токсина типа А вызывает хемоденервацию, блокируя высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний. При ДСП его можно использовать в качестве адъювантной терапии. Предлагаемый механизм действия включает роль ДСП в блокировании холинергического стимула в постганглионарном симпатическом окончании. Это приводит к уменьшению секреции пота эккринными потовыми железами [162, 201]. Уменьшение потоотделения обеспечивает защиту от колонизации микроорганизмами и последующего обострения болезни. Имеются сообщения о случаях достижения полной или частичной ремиссии после применения 50 единиц ботулотоксина в каждую подмышечную впадину [74, 201].

Кальципотриол (1,25-дигидроксивитамин D₃), являясь гормонально активным метаболитом витамина D, может воздействовать на дифференцировку кератиноцитов за счет своей регуляции кальция. Имеются сообщения о высокой эффективности местного применения кальципотриола дважды в день с полным исчезновением поражений в паховых и подмышечных областях в течение 1 месяца и продолжающейся ремиссией при последующем наблюдении через 3 месяца [68, 232].

Современные рекомендации по терапии ДСП представлены в Таблице 5.

В случае назначения антибиотикотерапии предпочтение отдается макролидам и тетрациклинам [151, 232].

Пациентам, торпидным к проводимой терапии, назначался дапсон, метотрексат, ретиноиды (изотретиноин или ацитретин) и этретинат. Данные методики лечения не показали выраженного стойкого эффекта [19, 68, 151]. Методики применения иммуносупрессантов (метотрексат, циклоспорин) уменьшают симптомы воспаления (боль, отек, скованность), но с точки зрения стойкого терапевтического эффекта являются спорными. Ни одно крупномасштабное исследование не предлагает четкого доказательного подхода к иммуносупрессивной терапии при лечении ДСП. Поскольку неблагоприятные

последствия могут быть тяжелыми и иногда даже смертельными, такие методы лечения должны инициироваться осторожно и взвешенно [18, 67, 153, 238].

Таблица 5 – Принципы терапии ДСП [151, 232]

Индивидуализированная комбинированная терапия			Уровень доказательности
Топические стероиды, ингибиторы калициневрина	Острая фаза	Клобетазол	IIA, III
	Поддерживающая терапия	Такролимус	IIA, III
Дополнительно			
Антибиотики	Первая линия: местное лечение	Клиндамицин Гентамицин Мупиरोцин Кетоконазол	IIA, III
	Вторая линия: системное лечение	Доксициклин	IIA, III
		Дапсон Эритромицин Пенициллин	III
Торпидность к проводимой терапии:		Иссечение	IIA, III
		Ботулотоксин А	IIA, III
		Дермабразия Лазеротерапия Узкополосное ультрафиолетовое облучение	III
Общие мероприятия:		Отбеливание и хлоргексидиновые ванны	V
		Диета, снижение веса	V
		Свободная одежда	V
		Борьба с гипергидрозом	V
		Избегать пребывания в жарком и влажном климате	V

Также имеются сообщения об использовании гликопирролата для лечения ДСП с целью контроля за потоотделением. Это препарат растительного происхождения с антихолинергическим эффектом. В отличие от химических аналогов препарат имеет короткий период полувыведения и, как следствие, оказывает меньшее влияние на центральную нервную систему [211].

Опубликованы новые результаты успешной терапии ДСП низкими дозами налтрексона, конкурентного антагониста опиоидных рецепторов. Налтрексон устраняет центральное и периферическое действие опиоидов, в том числе эндогенных эндорфинов.

Налтрексон, применяемый в низких дозах, продемонстрировал высокую эффективность и улучшение состояния при нескольких различных воспалительных заболеваниях, включая фибромиалгию, болезнь Крона, региональный болевой синдром, хронический зуд и рассеянный склероз [84]. В низких дозах (от 1,5 до 4,5 мг) налтрексон проявляет парадоксальные свойства, включая противовоспалительное и обезболивающее [155, 165]. Предполагается, что, действуя как антагонист, налтрексон, назначенный в низких дозах, проявляет частичную блокаду μ -опиоидных рецепторов, вызывая системный анальгетический эффект [155]. Эти опиоидные рецепторы присутствуют в кератиноцитах и участвуют в процессе регенерации. Можно предположить, что действие на μ -опиоидные рецепторы кератиноцитов в базальном слое эпидермиса вызывает усиление клеточной адгезии и заживление кожных поражений, наблюдаемых у пациентов с ДСП.

Также было высказано предположение, что налтрексон в низких дозах противодействует комплексам толл-подобных рецепторов (TLR) [155, 165]. TLR обнаруживаются диффузно по всему телу, включая микроглию в центральной нервной системе и кератиноциты в эпидермисе. TLR, обнаруженный в микроглии центральной нервной системы, ответственен за выработку провоспалительных цитокинов, вещества P, активных форм кислорода и возбуждающих аминокислот. Налтрексон в низких дозах может подавлять выработку этих молекул и уменьшать системное воспаление. Также кератиноциты экспрессируют рецепторные комплексы TLR. При активации TLR инициируется быстрый внутриклеточный Ca^{2+} -ответ и продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-1 α , IL-1 β и IL-8, которые формируют провоспалительный ответ хозяина. Можно полагать, что, противодействуя этим TLR-комплексам, налтрексон снижает этот сигнальный каскад и уменьшает воспаление в эпидермисе.

В литературе имеются сообщения о стойком клиническом улучшении кожных поражений у пациента, страдающего хронической ДСП, при ежедневном приеме раствора, содержащего гексагидрат хлорида магния. Было высказано предположение, что гексагидрат хлорида магния может действовать как ингибитор Ca^{2+} активности в кератиноцитах, способствуя внутриклеточной Ca^{2+} -дисперсности, подавляя Ca^{2+} -зависимые механизмы воздействия на десмосомы [64, 117].

Также сообщается об исследовании эффективности препарата апремиласт для лечения ДСП у трех женщин и одного мужчины, прошедших лечение и наблюдавшихся в течение 6–10 месяцев. Поражения затрагивали подмышечные области (75%), субмаммарные области (75%), паховые области (100%), а также области спины и шеи (50%). Все пациенты сообщили об улучшении симптомов после периода лечения в течение 1 месяца. Через 6 месяцев у пациентов отмечалось, что улучшение поражений ДСП было от умеренного до почти исчезнувшего. Однако у 2 пациентов через 6–10 месяцев лечения развились обострения, и они прекратили терапию апремиластом. У одной из пациенток развился распространенный рецидив заболевания, и апремиласт был введен повторно, что привело к частичному контролю над заболеванием [284].

Из физиотерапевтических процедур применяются узкополосная ультрафиолетовая фототерапия Б, лазерная абляция, дермабразия.

Из-за рецидивирующего характера ДСП и отсутствия эффективного и безопасного лечения, доступного для пациентов, поиск оптимальных терапевтических методик продолжается. Световая и лазерная терапия для ДСП показали многообещающие результаты в нескольких сообщениях, наиболее успешные отчеты были представлены по CO_2 -лазеру [87, 135, 229].

В вышеуказанных исследованиях лазерную абляцию проводили 1–2 раза в зависимости от выраженности клиники и распространенности патологического процесса. Постабляционная гистопатология показала неповрежденный эпидермис с повышенным фиброзом сосочкового слоя дермы, хотя придатки были сохранены. Побочные эффекты включают послеоперационную боль, диспигментацию,

эритему и рубцы. Однако большинство пациентов все же оценили свое лечение как удовлетворительное.

Использование как александритового, так и диодного лазеров для ДСП недостаточно изучено. Имеется один отчет о лечении александритовым лазером, когда была достигнута непродолжительная ремиссия после 18 процедур [63].

Диодный лазер с длиной волны 1450 нм является болезненным и неэффективным при лечении ДСП, хотя были достигнуты уменьшение потоотделения и запаха [113].

Эрбиевый лазер считается лучшей альтернативой абляционной терапии CO₂ из-за его длины волны (2,94 мкм), которая могла позволить эпителиальное испарение без чрезмерного термического повреждения и образования рубцов, однако количество исследований и принявших в них участие пациентов слишком малочисленны, чтобы делать однозначные выводы. Производятся две импульсные обработки, за которыми следует одна обработка в режиме частичного перекрытия. Заживление ран занимает в среднем 10–12 дней. Описано 2 случая применения эрбиевого лазера: у одного пациента была полная ремиссия, у второго – частичная ремиссия с рецидивом на краях обработанных участков. Никаких побочных эффектов, помимо болезненности процедур, отмечено не было [66].

В одном исследовании 7 пациентов с ДСП лечили импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм. Пять процедур проводились с интервалом от 2 до 4 недель. Один пациент прекратил лечение ввиду неэффективности. У двух пациентов очаги исчезли без рецидива. Остальные четыре испытали различную степень улучшения с рецидивом через 1–6 месяцев. Предполагается, что терапия импульсным лазером на красителях может улучшить заживление ран за счет увеличения коллагена и генерализованного ремоделирования дермы [266].

Фотодинамическая терапия не продемонстрировала значимого улучшения течения заболевания [133, 225].

1.4.2. Субэпидермальные аутоиммунные пузырьные дерматозы

Это гетерогенная группа пузырьных заболеваний, при которой образование пузырей происходит под эпидермисом как на кожных покровах, так и в области слизистых оболочек. Циркулирующие аутоантитела нацелены на компоненты дермо-эпидермального соединения. Буллезный пемфигоид, рубцующий пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга – наиболее часто встречающиеся нозологии из группы пузырьных дерматозов, сопровождающиеся появлением субэпидермальных пузырей [9, 21].

1.4.2.1. Буллезный пемфигоид

БП – наиболее распространенный субэпидермальный пузырьный дерматоз, встречается преимущественно у пожилых людей [7, 17]. Заболевание по частоте встречаемости не имеет гендерных различий. Болеют чаще пациенты в возрасте 50–70 лет, однако описаны случаи дебюта заболевания и в детском возрасте [270]. Заболеваемость БП в странах Европы – от 0,7 до 1,3 на 100000 человек в год [270]. В Российской Федерации заболеваемость в 2014 году составила 1,1 случая на 100 000 взрослого населения, распространенность – 2,6 случаев на 100 000 взрослого населения. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость БП достигает 15–33 случаев на 100 000 соответствующего населения в год [17].

БП проявляется в напряженных, выпуклых пузырях на воспаленной или невоспаленной коже, в то время как слизистые оболочки поражаются редко. Дебют заболевания, как правило, связан с появлением зуда, который длится от нескольких дней до нескольких лет, сопровождается неспецифическими кожными проявлениями, преимущественно на конечностях. Типичные проявления – напряженные пузыри с толстой покрывкой, появляющиеся на видимо неизменной коже, или эритема, возникающая преимущественно на груди, животе и проксимальных отделах конечностей. Пузыри крупные, до нескольких сантиметров в диаметре, имеют полусферическую форму (Рисунки 26–28).



Рисунок 26 – Типичная клиническая картина при БП



Рисунок 27 – Типичная клиническая картина при БП



Рисунок 28 – Типичная клиническая картина при БП

После вскрытия пузыря эрозивная поверхность часто покрывается серозно-геморрагическими корками и заживает самостоятельно. Симптом Никольского отрицательный. Повреждения слизистой оболочки отсутствуют у большинства пациентов с БП. Небольшой процент пациентов демонстрирует поверхностные пузыри и эрозии в полости рта. БП, как правило, прогрессирует медленно, прогноз значительно благоприятнее, чем при пузырчатке. Для оценки степени тяжести патологического процесса при буллезном пемфигоиде используется индекс The Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI), что позволяет измерять тяжесть заболевания и активность после лечения [224].

Гистологические изменения при БП характеризуются субэпидермальными пузырями. Вокруг сосочков дермы определяются инфильтраты, состоящие из эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов. На поздних стадиях субэпидермальные пузыри могут стать внутриэпидермальными вследствие регенерации базальных кератиноцитов [270]. При прямой иммунофлуоресценции определяется линейное отложение IgG и компонента C3 комплемента в зоне базальной мембраны более

чем у 90% пациентов. Редко может наблюдаться отложение IgM и IgA. Непрямая иммунофлуоресценция сыворотки крови показала, что циркулирующие аутоантитела IgG против базальной мембраны выявляются примерно у 75% пациентов с БП, что является полезным дополнительным диагностическим критерием. IgG направлены против двух структурных компонентов гемидесмосомы – мультипротеинового комплекса дермо-эпидермального соединения, обеспечивающего структурную адгезию между базальными кератиноцитами, и внеклеточным матриксом дермы. Антигенами являются BP180 – трансмембранный гликопротеин и BP230 – белок внутренней гемидесмосомной бляшки.

Исследования показали, что помимо буллезного пемфигоидного антигена 1 (BP230) и буллезного пемфигоидного антигена 2 (BP180), антигенами-мишенями в области базальной мембраны при БП являются: ламинин 5 (цепи $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$), ламинин 6 (цепь $\alpha 3$), тип VII коллагена и субъединица интегрин $\beta 4$ [79], однако они имеют меньшую диагностическую значимость, чем BP180 и BP230.

Опубликованы современные данные о генетической детерминированности БП. В Италии и Израиле была выявлена достоверная корреляция HLA класса II (HLA-DQB1*0301) [160] и факторов окружающей среды (ультрафиолетовое излучение, травмы и некоторые лекарственные препараты: фуросемид, амоксициллин, ципрофлоксацин, йодид калия и каптоприл) с дебютом БП [160]. В бразильской популяции была доказана корреляция БП с HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 и DQA1*05:05 [160]. Также было высказано предположение, что дисбаланс между аутореактивными Т-хелперами (Th) и Т-регуляторными клетками, а также независимая от Т-клеток активация системы toll-подобного рецептора может вызывать стимуляцию В-клеток с последующей секрецией аутоантител к БП [156]. Параллельно с этим, активация пути Th17, по-видимому, поддерживает воспалительный каскад, начатый гуморальной гиперактивацией путем запуска Th2-ответа, привлечения нейтрофилов и эозинофилов и стимуляции высвобождения провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов [173].

Большой интерес представляет связь БП с неврологическими заболеваниями, такими как деменция, рассеянный склероз, эпилепсия, болезнь Паркинсона и ишемический инсульт [294]. Однако лежащий в основе данной корреляции патофизиологический механизм до конца не изучен. Возможно, что антигены буллезного пемфигоида (ВРА) 1 и 2 действуют как аутореактивные антигены в центральной нервной системе.

Несмотря на все клинические и патофизиологические исследования, проведенные за последние десятилетия, сложные механизмы развития и прогрессирования БП до сих пор остаются до конца не изученными.

На современном этапе опубликован ряд прогностических критериев развития БП. Недавние исследования показали, что колебания концентрации аутоантител анти-ВР180 IgG в сыворотке крови в течение первых месяцев после начала лечения могут прогнозировать дальнейшее развитие БП. В этих условиях незначительное снижение концентрации анти-ВР180 IgG в сыворотке крови после 2 месяцев терапии является фактором, связанным с рецидивом заболевания в течение первого года лечения [91]. Примечательно, что биологический мониторинг воспалительного ответа, связанного с аутоиммунным ответом пациентов с БП во время наблюдения, также может быть информативным и помочь в прогнозировании исхода заболевания.

Большое количество провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, простагландинов и протеаз проявлялось повышенными концентрациями в блистерных жидкостях и/или сыворотке крови пациентов с БП. Опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов с БП определяется повышение сывороточных уровней цитокинов Th2-типа IL-4 и IL-5, а также увеличение растворимого CD30, специфического маркера активации Th2-клеток по сравнению со здоровыми контрольными группами [71]. Это касается как IL-5, так и CD30 в сыворотке крови. Необходимо отметить, что концентрации IL-5 и CD30 варьировали в зависимости от активности заболевания и значительно снижались параллельно с клиническим улучшением [71]. Кроме того, было обнаружено выраженное увеличение частоты IL-4- и IL-13-продуцирующих клеток в месте

поражения кожи, а также большое количество IL-4 и IL-5 в блистерной жидкости пациентов с БП. Однако среди этих цитокинов только концентрация IL-5 в блистерной жидкости коррелировала с тяжестью заболевания и распространенностью патологического процесса [71].

Наряду с ответом Th2-типа, цитокины Th1-типа и хемокины, классически связанные с провоспалительным ответом, также были связаны с активностью БП: интерферон гамма (ИФН- γ), IL-1 β , фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), хемокины CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP10) были обнаружены в высоких концентрациях в блистерных жидкостях пациентов с БП. Все их концентрации коррелировали с тяжестью заболевания, за исключением концентрации ИФН- γ в блистерной жидкости. Кроме того, концентрация ФНО- α в сыворотке крови коррелировала с количеством пузырей [139].

В докортикостероидную эру летальность при БП достигала 24%. В настоящее время смертность в течение первого года составляет около 13%, преклонный возраст (> 80 лет) является главным предиктором смерти [190]. Зуд может серьезно ухудшить качество жизни пациента. Кроме того, эрозивные поражения потенциально являются входными воротами инфекции, а обширные эрозивные поражения предрасполагают к значительной потере жидкости и электролитов и нарушению терморегуляции.

Основой патогенетической терапии пациентов с БП являются три вида препаратов с исследованными механизмами действия, они применяются в качестве препаратов первой линии при БП в настоящее время [76]:

- противовоспалительные препараты – кортикостероиды, сульфоны, антибиотики с противовоспалительными свойствами (тетрациклины);
- препараты, предназначенные для снижения продукции патогенных антител, такие как системные кортикостероиды, цитостатики (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин и ритуксимаб);
- экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез).

Каждый из этих методов имеет свои ограничения по причине большого количества побочных эффектов, преклонного возраста пациентов и наличия в большинстве случаев тяжелой сопутствующей возрастной патологии.

В тяжелых, торпидных к проводимой терапии случаях БП, показано применение омализумаба по 300 мг, внутривенно, каждые 2–4 недели. Однако, данный метод имеет уровень доказательности 4 [186].

В настоящее время ведутся клинические исследования биологических препаратов для лечения БП. В частности, изучается эффективность и безопасность дупилумаба, бенрализумаба, ингибиторов IL-5, IL-17, IL-23 [76, 190]. Опубликованных данных недостаточно, чтобы делать однозначные выводы о возможности применения данных препаратов для терапии БП.

Современные представления о механизмах воздействия биологических препаратов, применяемых для лечения пациентов с БП, представлены на Рисунке 29.

Характеристика наиболее распространенных АПД с субэпидермальным расположением пузырей представлена в Таблице 6.

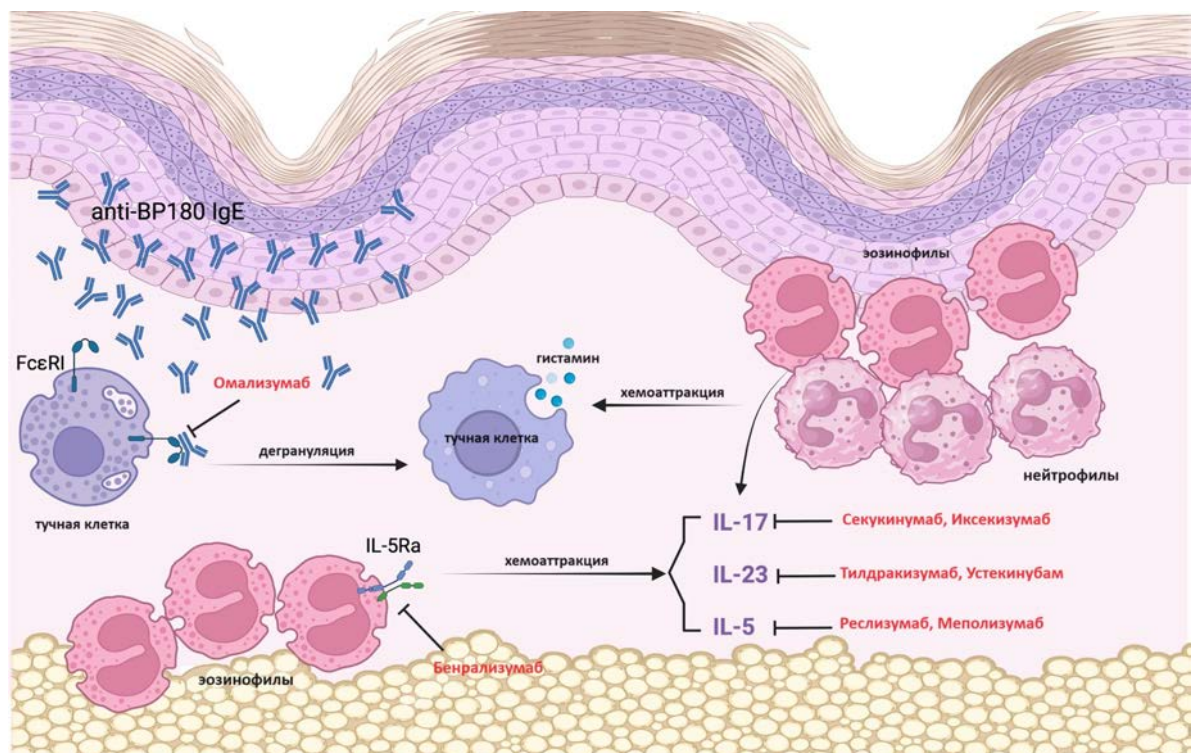


Рисунок 29 – Механизмы воздействия биологических препаратов при БП [211]

Таблица 6 – Характеристика наиболее распространенных АПД с субэпидермальным расположением пузырей [244]

Заболевание	Возраст	Локализация	Вовлечение слизистых	Элементы	Коморбидности	Лечение	Прогноз
БП	Пожилые, иногда дети	Туловище, конечности, складки	Редко, необильно	Уртикарные бляшки, напряженные пузыри, милиумы	Неврологические заболевания, псориаз	ГКС, дапсон, иммуносупрессанты, иммунобиологические препараты	Продолжительность 3–6 лет
Пемфигоид слизистых	Средний	Слизистые	Обильные, тяжелые высыпания	Эрозии, пузыри, гингивит, рубцы	Аутоиммунные заболевания	ГКС, дапсон, иммуносупрессанты, иммунобиологические препараты	Хроническое течение
Пемфигоид беременных	Беременные	Область пупка, генерализация	Редко	Уртикарные бляшки, напряженные пузыри	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	ГКС: топические или системные	Разрешение процесса после родов
Линейные IgA-заболевания	Дети, молодые, пожилые	Гениталии, лицо, туловище, конечности	Часто (иногда тяжелые)	Уртикарные бляшки, напряженные пузыри, папуло-везикулы	Язвенный колит, редко - лимфома	Дапсон, сульфонамиды	Продолжительность 3–4 года, иногда персистенция
Приобретенный эпидермолиз	Взрослые, дети	Генерализация, переменность	Иногда (иногда тяжелые)	Уртикарные бляшки, напряженные пузыри, рубцы	Воспалительные заболевания кишечника	ГКС, дапсон, иммуносупрессанты	Персистенция

Продолжение Таблицы 6

Заболевание	Возраст	Локализация	Вовлечение слизистых	Элементы	Коморбидности	Лечение	Прогноз
Буллезная форма красной волчанки	Взрослые	Генерализация, вариабельность	Редко	Уртикарные бляшки, напряженные пузыри	СКВ	Дапсон	Транзиторное течение
Герпетиформный дерматит Дюринга	Молодой возраст (дети и взрослые)	Симметричность, сгруппированность, колени, локти, ягодицы	Редко	Папуло-везикулы	Глютен-чувствительная энтеропатия, лимфома	Диета, дапсон, сульфонамиды	Персистенция
Примечание: СКВ – системная красная волчанка							

1.5. Диагностика аутоиммунных пузырных дерматозов

«Золотым диагностическим стандартом» при идентификации аутоиммунных буллезных дерматозов является исследование биоптата кожи, взятого из области на границе пузырей и здоровой кожи, и исследование с помощью прямой иммунофлуоресцентной микроскопии. Тем не менее, многие другие методы серодиагностики, стали широкодоступными в последнее время. Стандартная серологическая диагностика включает непрямую иммунофлуоресценцию. Анализы для дальнейшей характеристики специфичности аутоантител включают системы ELISA, основанные на рекомбинантных формах иммунодоминантных областей целевых антигенов, а также многовариантные непрямые иммунофлуоресцентные микроскопические тесты с несколькими субстратами. Эти серологические анализы дополняются различными анализами с использованием иммуноблоттинга и иммуноферментного анализа (ИФА), которые доступны только в специализированных лабораториях [22, 206].

Особую диагностическую значимость в последнее время получила прямая иммунофлуоресцентная (ПИФ) микроскопия с использованием криосрезов образцов биоптатов, полученных на границе пузырей и здоровой ткани. Этот метод используется для выявления тканевых аутоантител с высокой чувствительностью в диапазоне 82–91% и специфичностью 98% [108, 176], но это дает лишь ограниченную информацию о целевых антигенах. ПИФ-микроскопия сужает диагноз в соответствии с подклассом депонированного иммуноглобулина и паттерном связывания [65, 301]. Например, межклеточное отложение IgG и/или C3 в эпидермисе характерно для ВП, ЛП и паранеопластической пузырчатки. Напротив, линейное связывание IgG и/или C3 в дермо-эпидермальном соединении может быть обнаружено при пемфигоидах. Гранулярные отложения IgA вдоль зоны базальной мембраны и на кончиках дермальных сосочков наблюдаются при герпетиформном дерматозе Дюринга.

В настоящее время серодиагностика и дифференцирование циркулирующих аутоантител занимают ведущее место в идентификации АПД. Преимущество

серологии состоит в том, что она является минимально инвазивной, что особенно полезно в тех случаях, когда невозможно получить образцы биопсии. Во многих случаях серологического тестирования может быть даже достаточно для установления диагноза в сочетании с клинической картиной [65, 301]. Анализ сыворотки основан на непрямой иммунофлуоресцентной (НИФ) микроскопии с использованием нативных срезов тканей и рекомбинантных белков в качестве субстратов. Рекомбинантные антигены также применяются в анализах иммуноблота или иммунопреципитации и в ферментно-связанных иммуносорбентных анализах (ELISA), причем последние имеют дополнительное значение для мониторинга активности заболевания. В клинической практике рутинные серологические результаты следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание возможность расхождений между НИФ и ИФА или отрицательную серологию у пациентов с подтвержденным диагнозом посредством биопсии. Результаты анализа могут быть даже положительными в случаях, когда отсутствуют другие лабораторные или клинические признаки пузырчатки [65, 192, 252]. Такие противоречивые результаты усложняют процесс постановки диагноза. Поэтому альтернативные серологические методы (например, анализ связывания кератиноцитов) могут предоставлять лишь дополнительную информацию для установления или исключения диагноза, особенно когда нет возможности взятия биопсии [65, 192].

Из-за высокой чувствительности НИФ-микроскопии она имеет приоритет для целей скрининга. Однако она не позволяет однозначно определить специфичность аутоантител (например, дифференцировать анти-Dsg1 и анти-Dsg3). В качестве субстратов для НИФ-микроскопии используется пищевод обезьяны или морской свинки, расщепленная соленая кожа, а также печень обезьян.

Пищевод обезьяны или морской свинки являются высокочувствительными субстратами. На этой ткани можно различить две характерные картины иммунофлуоресценции. Специфичные для пузырчатки аутоантитела приводят к формированию сотовой флуоресценции межклеточного вещества в шиповатом слое. Эти аутоантитела направлены против десмосом шиповатых клеток,

реагирующих с поверхностными антигенами кератиноцитов. Хорошее линейное окрашивание между базальным слоем и соединительной тканью вызвано аутоантителами зоны базальной мембраны, которые ассоциированы с пузырьчатками или приобретенным буллезным эпидермолизом. Исследование сыворотки пациентов с ВП с применением субстрата пищевода обезьяны дает чувствительность 81–100% и специфичность 89–100%, что делает этот метод оптимальным при скрининге межклеточных антител в предполагаемых случаях вульгарной и ЛП [65, 95, 154, 195, 206]. При этом считается, что этот субстрат более чувствителен к ВП, чем к листовидной, поскольку пищевод обезьяны является тканью слизистой оболочки с высокой экспрессией Dsg3, основной мишени при ВП, в отличие от более низкой экспрессии Dsg1. Прогностическая ценность отрицательного результата теста очень надежна, чтобы исключить диагноз пузырьчатки [65, 95].

Кожа, выдержанная в 1-молярном растворе соляной кислоты в течение 1 суток, представляет собой предпочтительный субстрат для НИФ при скрининге аутоантител при субэпидермальном расположении пузырей при аутоиммунных буллезных дерматозах [65, 237]. Чувствительность этого метода составляет 73–96%, а специфичность 97% [65, 105]. Кроме того, это позволяет дифференцировать аутоантитела с различными антигенными связывающими свойствами. Интегрин анти-ВР180, анти-ВР230 и анти- $\alpha\beta 4$ окрашивают эпидермальную сторону искусственного расщепления (покрышка пузыря), что можно обнаружить при БП, гестационном пемфигоиде, линейной IgA-пузырчатке и пемфигоиде слизистой оболочки анти-ВР180. В отличие от этого, коллаген анти-VII типа, анти-ламинин 332 и анти-ламинин $\gamma 1$ связываются вдоль дермальной стороны расщепления (дно пузыря), указывая на приобретенный буллезный эпидермолиз, пемфигоид слизистых оболочек типа анти-ламинин-332 и анти-ламинин $\gamma 1/p200$ пемфигоид соответственно [65, 74, 97, 127, 287].

В случае подозрения на паранеопластическую пузырьчатку НИФ проводится на мочевом пузыре крысы или обезьяны для выявления аутоантител против плакинов и позволяет отличить паранеопластическую пузырьчатку от других

разновидностей пузырчатки. Поскольку энвоплакин, периплакин и десмоплакин (но не Dsg1 и Dsg3) высоко экспрессируются в ткани мочевого пузыря и благодаря высокой специфичности этого субстрата (чувствительность 74%, специфичность 99–100%), получают диагностически значимую положительную реактивность IgG с уротелием при паранеопластической пузырчатке [15]. Тем не менее, отрицательная НИФ на мочевом пузыре не исключает диагноз паранеопластической пузырчатки, и в этом случае целесообразно дополнительно провести и другие серологические методы [103, 128, 251].

Срезы ткани печени обезьян лучше всего подходят для визуализации аутоантител (IgA) против эндомизия при герпетиформном дерматите Дюринга. Положительная реактивность указывается флуоресцентной нитевидной оболочкой внутрилобулярных синусоид [89].

1.5.1. Антиген-специфические серологические анализы

Как известно, идентификация антигенов-мишеней для аутоантител выполняется с использованием моноспецифических тестов НИФ, ELISA и иммуноблотов. Путем выбора только иммунореактивных эпитопов и удаления доменов, которые вызывают неспецифические реакции, часто можно улучшить чувствительность и специфичность полученного анализа [50, 251]. Например, рекомбинантный тетрамер иммунодоминантного домена NC16A BP180, названный BP180-NC16A-4X, был сконструирован для умножения числа сайтов связывания антител на молекулу, тем самым оптимизируя иммунореактивность и диагностическую эффективность при серодиагностике БП [7, 251].

1.5.2. Рекомбинантные моноспецифические субстраты, используемые в реакции непрямой иммунофлуоресценции

По сравнению с классическими срезами тканей, которые содержат множество различных антигенов и иногда требуют специальных знаний для

надежной интерпретации, рекомбинантные субстраты значительно упрощают оценку реакции НИФ и могут позволить дифференцировать различные АПД. Анализы рекомбинантного НИФ основаны на технологии ВЮСНІР, в которой субстраты наносятся на ВЮСНІР размером примерно миллиметр и располагаются на полях реакции предметных стекол микроскопа. Слайды инкубируют, используя технику Titerplane, которая обеспечивает параллельную инкубацию нескольких образцов в стандартизированных идентичных условиях [6, 251].

1.5.3. Многопараметрический мозаичный ВЮСНІР в реакции непрямой иммунофлюоресценции

Рекомбинантные моноспецифичные субстраты в НИФ можно анализировать параллельно с биопсийными срезами тканей в стандартизированных мозаичных технологиях ВЮСНІР. Комбинация различных субстратов (до 11 субстратов на поле реакции) в одном и том же тестовом поле позволяет проводить скрининг аутоантител и осуществлять дифференциальную диагностику среди различных типов АПД. В качестве субстратов для НИФ, помимо описанных выше, выступают: клетки НЕК 293, экспрессирующие рекомбинантные антигены (Dsg1, Dsg3, BP230gC), или пятна очищенного рекомбинантного антигена (BP180-NC16A). Особенно в диагностически трудных случаях этот многопараметрический метод является экономически эффективным по сравнению с традиционным многоэтапным подходом [277, 251]. Кроме того, по результатам нескольких исследований, можно сделать вывод о том, что этот метод является высокочувствительным и специфичным для пузырчатки и БП [251, 253]. Так, чувствительность метода при использовании пищевода обезьяны составляет 83–100% (ВП), 98% (ЛП) и 69% (смешанная пемфигусная панель) со специфичностью в диапазоне 89–100%. Анти-Dsg1 обнаруживался с чувствительностью 19–52% (ВП), 90% (ЛП) и 38% (смешанная пемфигусная панель), специфичность $\geq 99\%$. Чувствительность обнаружения анти-Dsg3 составила 98–100% (ВП) и 87% (смешанная пемфигусная панель), специфичность

колебалась в пределах 97–100% [70, 104, 269]. При БП окрашивание зоны базальной мембраны на субстрате пищевода и расщепленной солью кожи обеспечивало чувствительность и специфичность 50–99% и 77–100% соответственно. Имеются данные, что чувствительность и специфичность для обнаружения анти-ВР180 составляют 83–100 и 97–100% соответственно, а для обнаружения анти-ВР230 – 30–67% и 97–100% соответственно [140, 219, 269]. Кроме того, в настоящее время оценены дополнительные мозаичные технологии ВЮСНIP, скорректированные с учетом особенностей диагностики определенных типов АПД, в том числе выявление анти-ВР180 при гестационной пузырчатке (100% чувствительность, 100% специфичность) [286], антитип VII коллагена NC1 при приобретенном БП (чувствительность 92%, специфичность 100%) [246, 269], анти-ламинин 332 при БП слизистых оболочек (чувствительность 77–84%, специфичность 100%) [127, 144] и анти-Dsc при атипичных вариантах пузырчатки [169, 288]. Имеются сообщения о корреляции между мозаичной НИФ и ELISA (Euroimmun) 85% (по антидесмоглеин-1), 94% (по антидесмоглеин-3) и 98% (по анти-ВР180) [53, 269]. Сыворотки от 749 последовательных, проспективно набранных пациентов с подтвержденными диагнозами АПД с помощью метода прямого ИФА из 13 международных исследовательских центров были проанализированы независимо и ослеплены с помощью мозаики биочипов, включающей пищевод обезьян, расщепленную солью кожу, мочевого пузыря крыс, печень обезьян, печень обезьян с серозной оболочкой, рекомбинантный ВР180 NC16A и глиадин GAF3X, а также клетки НЕК293, экспрессирующие рекомбинантный десмоглеин 1, десмоглеин 3, коллаген VII типа и ВР230. Для диагностики была применена технология ВЮСНIP (Euroimmun, Любек, Германия). В 731 из 749 сывороток (97,6%) специфические аутоантитела можно было обнаружить с помощью мозаики биочипов, аналогичной обычной процедуре (725 случаев, 96,8%) [6, 53]. Коэффициент Коэна (статистическая величина, измеряющая тесноту связи или степень согласованности двух ранговых величин) для обоих серологических подходов колебался от 0,84 до 1,00. В 6,5% сывороток различия между 2 подходами имели место и были в основном связаны с

аутоантигеновыми фрагментами, не присутствующими на мозаике биочипов. Безусловное преимущество данного метода диагностики (специфичность, чувствительность, широкий обзор, экономичность, быстрота) имеет и ряд недостатков. Так, ламинин 332 и ламинин $\gamma 1$ не представлены на мозаике биочипов [6, 230]. Тем не менее, мозаика биочипов – самый современный из стандартизированных подходов к экономии времени и сыворотки крови, который еще больше облегчает серологическую диагностику АПД.

1.5.4. Иммуноферментные тесты

Системы ИФА (ELISA) на основе рекомбинантных целевых антигенов широко применяются в серологической диагностике АПД. Помимо подтверждения и идентификации специфичных аутоантител с целью диагностики разновидностей пузырных дерматозов, ELISA позволяет количественно измерять уровни антител, обеспечивая мониторинг заболевания и терапии. Высокая чувствительность и специфичность метода, а также экономичность, простота, высокая пропускная способность и автоматизированность обработки делают системы ELISA предпочтительными для диагностики пузырных дерматозов в настоящее время. Диагностические данные по чувствительности и специфичности ELISA на основании многочисленных рандомизированных исследований представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика эффективности систем ELISA для выявления аутоантител при различных пузырных дерматозах [250]

ELISA, диагностические маркеры	Заболевание	Чувствительность	Специфичность	Источники
Анти-Dsg1	Листовидная пузырчатка	96–100%	96–100%	[246]
Анти-Dsg3	Вульгарная пузырчатка	85–100%	96–100%	[286]
Анти-энвоплакин	Паранеопластическая пузырчатка	63–83%	91–98%	[15, 128]
Анти-периплакин	Паранеопластическая пузырчатка	74%	96%	[15, 128]
Анти-десмоколин	Паранеопластическая пузырчатка	60%	NA	[15, 246]

Продолжение Таблицы 7

ELISA, диагностические маркеры	Заболевание	Чувстви- тельность	Специфич- ность	Источники
Анти-BP180	Буллезный пемфигоид	54–95%	90–100%	[268]
Анти -BP230	Буллезный пемфигоид	48–82%	65–99%	[268]
Анти-ламилин 332	Рубцующий пемфигоид	20–75%	84–96%	[104]
Анти-ламилин γ 1	Антиламилин- γ 1/p200 пемфигоид	69%	99%	[53, 104]
Анти-тип VII коллагена	Приобретенный буллезный эпидермолиз	86–100%	98–100%	[208]
Анти- деамидированный глиадин	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	84–95% (IgA)	86–93% (IgA)	[208]
Анти-тканевая трансглутаминаза	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	78–98%	96–99%	[208]

Однако стоит отметить, что несмотря на высокую чувствительность и специфичность, ИФА может давать положительные результаты без клинических или других лабораторных данных.

1.5.4.1. Многопараметрический иммуноферментный анализ

С целью оптимизирования серодиагностики пузырных дерматозов были разработаны две профильные системы ИФА (ELISA), которые позволяют проводить многопараметрическое антигенспецифическое тестирование аутоантител в соседних лунках микропланшета. Мультиплексный (многопараметрический) ИФА является альтернативой реакции непрямой иммунофлюоресценции в качестве серологического подхода первой линии и многоступенчатой стратегии одиночного тестирования. Метод охватывает пять целевых антигенов: Dsg1, Dsg3, BP180, BP230 и коллаген типа VII. Полученные результаты в 88% совпадают с данными, полученными из соответствующих отдельных систем ELISA, демонстрируя чувствительность 92% (анти-Dsg1 при ЛП), 93% (анти-Dsg3 при ВП), 66% (анти-BP180 при БП), 62% (анти-BP230 при БП)

и 81% (коллаген анти-VII типа при приобретенном буллезном эпидермолизе), а специфичность составляет 98–100% [50, 104].

1.5.5. Иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг и иммунопреципитация помогают определять редкие аутоантитела (анти-ламинин $\gamma 1$, анти-ламинин 332, анти-LAD-1, анти- $\alpha\beta 4$ -интегрин, анти-десмоплакин, анти-VII коллаген) и основаны на рекомбинантных белках или клеточных экстрактах (эпидермис, дерма, культивируемые кератиноциты) [104]. Эти тесты занимают много времени и доступны только в специализированных лабораториях. Они позволяют обнаруживать высокоспецифичные аутоантитела, но оказались непригодными для выявления Dsg1 и Dsg3 [243]. Таким образом, иммуноблоттинг для анти-Dsg не рекомендуется для диагностики вульгарной и листовидной пузырчаток.

1.5.6. Взаимосвязь системы коагуляции и некоторых аутоиммунных дерматозов

В настоящее время начали появляться сообщения о том, что иммунная система, воспаление и система коагуляции могут одновременно активироваться при аутоиммунных и иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и ФНО- α , индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания, вызывая экспрессию различных провоспалительных цитокинов, запускающих воспаление. Кроме того, они параллельно подавляют естественные антикоагулянты (антитромбин, протеин С). С другой стороны, медиаторы коагуляции (FVIIa, FXa и FIIa), в свою очередь, действуют на рецепторы, активируемые протеазой, вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов. Перекрестная связь между иммунной системой, воспалением и коагуляцией усиливает и поддерживает активацию всех трех путей. Появились единичные сообщения о наличии данной взаимосвязи с такими

дерматозами как: хроническая спонтанная крапивница (ХСП), ангионевротический отек, красная волчанка и БП [11, 85, 93, 191, 199].

Сообщалось о повышении маркеров образования тромбина, фибринолиза и воспаления в плазме во время обострений ХСП и ангионевротического отека, а также в активной фазе БП, при этом уровни маркеров возвращались к нормальным во время ремиссии. Активация коагуляции, по-видимому, важна только на локальном уровне при ХСП и ангионевротическом отеке, в то время как при БП данный процесс запускается как в очаге поражения, так и на системном уровне, что значительно повышает риск образования тромбов [85]. Протромботическое состояние при аутоиммунных кожных заболеваниях поднимает вопрос о показаниях к лечению антикоагулянтами, особенно при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Взаимосвязь между активацией или дисфункцией иммунной системы и системы свертывания очевидна при системных аутоиммунных или иммуноопосредованных заболеваниях, включая красную волчанку [85], ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, при которых регистрируется повышенный риск тромбоза [85, 208].

Несколько исследований показали, что каскад коагуляции активируется при БП и коррелирует со степенью тяжести заболевания [93, 134, 191, 177]. В частности, было обнаружено, что маркеры активации коагуляции увеличиваются как в пузырьной жидкости, так и системно, в плазме [88, 184, 200]. Было высказано предположение, что активация свертывания крови вызвана воспалительной реакцией, лежащей в основе патогенеза БП. В связи с этим эозинофилы широко представлены в воспалительном инфильтрате пораженной кожи, и их уровни часто повышаются и в периферической крови [46, 262]. Непосредственное участие эозинофилов в патогенезе БП подтверждается повышенными концентрациями секреторных гранул, таких как катионный белок эозинофилов [121, 261], IL-5, основного цитокина, участвующего в биологии эозинофилов, и IL-16 [80, 119], фактора хемотаксиса для эозинофилов [137]. Кроме того, эозинофилы продуцируют и высвобождают матриксную металлопротеиназу-9, которая играет

ключевую роль в деактивации ВР180 и расщеплении дермо-эпидермального соединения [51, 185]. Дегрануляция эозинофилов определяется на всех этапах формирования пузырей при БП, включая самую раннюю фазу [125]. Также была высказана гипотеза, что эозинофилы могут быть связующим звеном между IgE и ВР180 [164, 175]. Рецепторы IgE обладают высокой аффинностью к рецепторам FcεRI, которые экспрессируются на эозинофилах у пациентов с БП, и могут повышать способность эозинофилов связывать IgE, а в последующем влиять на их дегрануляцию [164]. В недавних сообщениях моноклональное анти-IgE-антитело – препарат омализумаб – оказался эффективным при лечении пациентов с БП, при сохраняющихся высоких уровнях антител IgG [168, 241]. Это является дополнительным доказательством независимой роли аутореактивного IgE-опосредованного воспаления в развитии кожных повреждений при БП. Эозинофилы также участвуют в индукции зуда, в основном за счет высвобождения IL-31 [124]. Эозинофилы являются главным внутрисосудистым местом хранения и воздействия ТФ. И наоборот, ТФ способствует ранней трансэндотелиальной миграции эозинофилов [123]. В соответствии с этими данными можно предположить, что внешняя коагуляция крови, инициированная ТФ, экспрессируемым эозинофилами, способствует локальному воспалению и образованию пузырей [280]. Фактически, ТФ играет важную роль в воспалительном процессе в дополнение к его хорошо известным протромботическим свойствам [120]. Повышенная экспрессия адгезинов и металлопротеиназ в коже также считается следствием воздействия ТФ [109]. Активация внешнего пути коагуляции приводит к образованию тромбина, который увеличивает проницаемость кровеносных сосудов [278, 279]. Присутствие тромбина может играть непосредственную роль в патогенезе БП за счет увеличения проницаемости сосудов, что способствует трансэндотелиальной миграции воспалительных клеток и их накоплению в коже. Активированные протеазы индуцируют экспрессию различных провоспалительных цитокинов, и этот перекрестный обмен между воспалением и коагуляцией усиливает и поддерживает активацию обеих систем [11]. Примечательно, что пациенты с БП имеют высокие

уровни маркеров активации свертывания, таких как протромбин и D-димер [179]. В период ремиссии заболевания концентрация маркеров активации свертывания крови возвращается к норме [245].

Известно, что риск тромбоза увеличивается у пациентов с БП, и ежегодная частота венозных тромбозов у данной группы пациентов составляет 8%, что несомненно выше, чем у пожилых людей в целом. S.M. Langan et al. (2009) исследовали основные острые заболевания, связанные с БП, и обнаружили повышенный риск тромбоэмболии легочной артерии [43]. Проведенное недавно многоцентровое когортное исследование показало, что риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) увеличивается в 4 раза у пациентов с БП по сравнению с общей популяцией того же возраста и пола [2]. В частности, риск ВТЭ увеличивался до 15 раз в острой фазе заболевания, что указывает на тесную связь между воспалительным состоянием, возникающим при активном БП, и тромбозом. Интересно, что в период клинической ремиссии риск ВТЭ снизился в 1,5 раза. Это открытие указывает на то, что должный контроль над заболеванием также влияет на профилактику тромботических осложнений. В данном исследовании на большой группе пациентов с БП была доказана тесная связь между воспалительным процессом и риском ВТЭ. Это еще раз подчеркивает тесную взаимосвязь между воспалением и каскадом коагуляции. В целом, риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БП может зависеть не только от воспалительного состояния, но и от лечения системными кортикостероидами и иммунодепрессантами [2, 43, 44, 180].

Таким образом, патомеханизмы образования пузырей при БП, включая участие активации коагуляции, можно представить в виде следующего каскада. Расслоение дермы и эпидермиса с последующим образованием пузырей происходит из-за взаимодействия аутоантител с двумя гемидесмосомными антигенами (BP180 и BP230), за которым следует активация комплемента и инфильтрация лейкоцитов. Аутореактивные Т-лимфоциты, взаимодействуя с В-лимфоцитами, совместно участвуют в производстве аутоантител. Кроме того, они высвобождают цитокины (IL-5 и IL-16), и другие растворимые факторы,

ответственные за активацию эозинофилов. В пораженной коже эозинофилы продуцируют и высвобождают металлопротеиназы, эластазу и желатиназу, которые способствуют повреждению тканей. Более того, эозинофилы экспрессируют тканевой фактор, который является основным инициатором каскада свертывания (факторы VII, X, VIII, V, и протромбин), что приводит к образованию тромбина. Как следствие, увеличивается проницаемость кровеносных сосудов, усиливается воспаление.

Клинические испытания эффективности и безопасности антитромботических препаратов, назначаемых в острой фазе заболевания, могут дать некоторое представление об их клинической значимости.

Маркеры активации коагуляции и фибринолиза повышаются при многих воспалительных состояниях, например, при РА, воспалительных заболеваниях кишечника, сепсисе, а также при аутоиммунных или иммуноопосредованных дерматозах. Активация коагуляции при аутоиммунных кожных заболеваниях может иметь два основных последствия: с одной стороны – индуцирование кожных повреждений, с другой стороны – системная роль в повышении тромботического риска.

1.5.7. IgE-опосредованные иммунные реакции при пузырьных дерматозах

Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что IgE играет значительную роль в аутоиммунных процессах. Наличие циркулирующего аутореактивного IgE у пациентов с аутоиммунными расстройствами давно известно, но в то же время недостаточно изучено. Однако исследования показали, что повышенная концентрация IgE не связана с более высокой распространенностью атопии и аллергии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ. Известно, что IgE-опосредованные механизмы способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов и стимулируют Th2-иммунитет, что играет ведущую роль в создании защиты от гельминтозов, токсинов, ядов и аллергенов окружающей среды. Не так давно было доказано, что

аутоантитела IgE участвуют в аутоиммунных реакциях. Такие аутоиммунные реакции включают прямое повреждение тканей, активацию и миграцию базофилов в лимфатические узлы и индукцию интерфероновых реакций 1 типа [10, 193].

В настоящее время признано, что СКВ, хроническая крапивница, атопический дерматит опосредуются, по крайней мере частично, аутоантителами IgE. Патогенез таких состояний как аутоиммунный увеит, РА, гипертиреозидизм, бронхиальная астма и БП, гораздо менее однозначен, но доказательства аутоаллергических реакций при данных заболеваниях продолжают накапливаться. Чтобы быть уверенным в аутоаллергическом механизме, необходимо идентифицировать как аутоантитела IgE, так и их мишени, как это было доказано с трансмембранным белком BP180 и внутриклеточным белком BP230 при БП и IL-24 при хронической спонтанной крапивнице. В случае накопления достаточной доказательной базы станет возможным применение таргетной терапии для многих тяжелых аутоиммунных заболеваний. В настоящее время считается, что IgE-опосредованные реакции осуществляются путем взаимодействия IgE с высокоаффинным FcεRI-рецептором, в результате чего запускается каскад аллергических реакций. Связывание IgE с FcεRI в ряде случаев вызывает низко-уровневую рецепторную активацию и антигеннезависимые эффекты [145, 249]. На сегодняшний день описаны и изучены два различных пути сигнализации с участием FcεRI и ингибирующие рецепторы, что позволяет развивать новые подходы к лечению аллергических и аутоиммунных заболеваний. Ингибирование функций FcεRI может представлять ценность для разработки различных терапевтических подходов к лечению аллергических заболеваний. Моноклональные антитела к IgE эффективны в терапии крапивницы, бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии к арахису [176]. Использование таких антител позволяет снизить концентрацию свободных молекул IgE в сыворотке крови и уровень FcεRI на базофилах, тучных клетках и дендритических клетках. Эти эффекты снижают вероятность связывания IgE с FcεRI и контакта IgE с аллергеном [267]. Данный подход направлен на связывание

молекул IgE различной специфичности, что расширяет возможности применения препаратов, связывающих IgE.

Чаще всего реактивность аутоантител IgE против различных аутоантигенов встречается у пациентов с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой [170]. Аутореактивность IgE была впервые обнаружена и описана при атопическом дерматите, при котором аутоантитела IgE встречаются от 23–91% случаев [92] и особенно часто присутствуют у пациентов с тяжелыми формами заболевания [92, 210].

При СКВ описано несколько часто встречающихся аутоантигенов IgE. В исследовании А.М. Atta et al. (2010) у 92 пациентов с СКВ 29 (32%) имели антинуклеарные антитела IgE. Такие антитела не были обнаружены в параллельной здоровой контрольной группе. Анализ аутоантител IgE у 29 положительных пациентов показал реакции с нуклеосомами (79,3%), двухцепочечной ДНК (48,3%), SS-A / Ro (48,3%), SS-B / La (18,7%), Sm (48,3%) и RNP (62,1%) [59, 61]. В многоцентровом исследовании 196 пациентов с СКВ более 50% показали аутореактивный IgE к одному или нескольким из четырех общих ядерных аутоантигенов СКВ: двухспиральной ДНК, SS-A/Ro, SS-B/La или Sm. Этот показатель вырос примерно до 74% у пациентов с активным заболеванием, где аутореактивный IgE к ДНК был наиболее распространен с частотой 63%. На основании полученных данных исследователи предположили, что наличие аутореактивного IgE, и в частности, ДНК-специфического IgE, при СКВ может быть клиническим индикатором повышенной активности заболевания [185].

Попытки доказать влияние аутоантител IgE на патогенез БП предпринимались неоднократно [169, 256]. Было выявлено, что аутоантитела иммуноглобулина Е против VP180 нацелены в основном на 16-й неколлагеновый домен (VP180 NC16A), хотя эпитопы VP180 вне домена NC16A также распознаются IgE [99]. Несколько исследований смогли обнаружить аутоантитела IgE против внутриклеточного аутоантигена VP230. Реактивность IgE-анти-VP230 была связана с локальным накоплением эозинофилов, с активностью заболевания и коррелировала с общим уровнем IgE в сыворотке [126].

Несколько исследований описывают повышенный уровень IgE у пациентов с ВП [75]. Межклеточные отложения IgE были обнаружены в эпидермисе 37 пациентов с острым началом заболевания, а IgE-anti-dsg3 чаще обнаруживался в сыворотках пациентов с острым началом по сравнению с хронически активными формами ВП [90]. Сообщалось также о dsg3-реактивных IgE в сыворотке 13% из 15 пациентов с острым началом, 11% из 18 пациентов с хронически активным заболеванием и ни у одного из 8 пациентов с ВП, сопровождающейся периодами ремиссии [171]. Реактивность IgE, по всей вероятности, более распространена при эндемической форме ЛП, чем при ВП [171].

1.5.8. Взаимосвязь уровня витамина D с аутоиммунными и неаутоиммунными системными заболеваниями

Значительная часть населения мира испытывает в настоящее время ту или иную степень недостаточности витамина D в сыворотке крови [83, 298]. Хорошо изучено влияние витамина D на метаболизм кальция и фосфатов в костной ткани [69, 221, 295]. Тем не менее, функции витамина D не ограничиваются поддержанием уровней кальция и фосфора в организме человека для обеспечения адекватного метаболизма, передачи нервно-мышечных импульсов и должной минерализации костей. Исследования последних лет показали, что в ряде клеток иммунной системы содержатся рецепторы к витамину D, а некоторые из этих клеток способны производить 1α -гидроксилазу и синтезировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ из $25(\text{OH})\text{D}$, что позволило выдвинуть предположение, что витамин D обладает иммунорегуляторными свойствами [94, 144]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что витамин D имеет непосредственное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет, контролируя рост и активацию различных иммунных клеток, таких как T и B-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, а также влияя на стабильность эндотелиальных мембран [47]. Схема о влиянии витамина D на различные звенья врожденного и адаптивного иммунитета представлены на Рисунке 30.

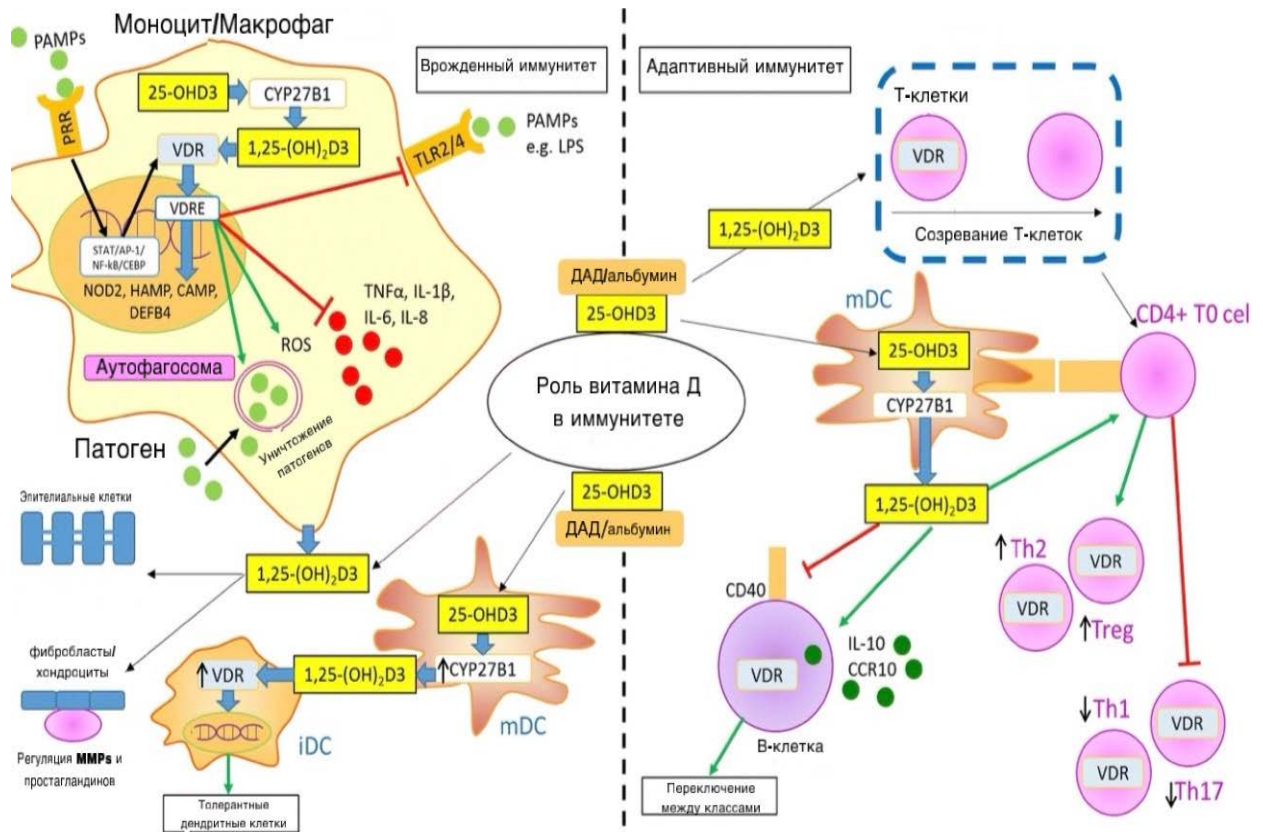


Рисунок 30 – Роль витамина D во врожденном и адаптивном иммунитете [52]

Низкие уровни данного витамина в сыворотке крови больных связаны с повышенным риском развития таких заболеваний как псориаз, атопический дерматит, СКВ, бронхиальная астма, РА, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз и др. [8, 47, 94]. Различные клинические исследования описывают эффективность добавок витамина D и его метаболитов для лечения этих заболеваний. Однако до сих пор до конца не известно, какой уровень витамина D в сыворотке крови необходимо поддерживать для максимально эффективной профилактики дебюта и рецидивов вышеуказанных и других заболеваний. Современные рекомендации, регламентированные международным консенсусом по профилактике и менеджменту алиментарного рахита, интерпретируют критерии диагностики недостаточности и дефицита витамина D следующим образом. Достаточный уровень 25(OH)D должен составлять не менее 50 нг/мл, недостаточность определяется значениями 30–50 нг/мл, дефицит – менее 30 нг/мл [47, 52].

Возможности лечения влияют на прогноз и качество жизни пациентов с аутоиммунными заболеваниями, а иммуномодулирующие эффекты витамина D представляют собой потенциальную дополнительную терапию, поскольку недостаточность и дефицит витамина D нередко наблюдаются у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Витамин D обладает плеiotропными эффектами, о чем свидетельствует экспрессия рецепторов витамина D (VDR) в лимфоцитах и дендритных клетках [52, 131, 144].

Наиболее важными формами витамина D являются эргокальциферол (витамин D₂), поступающий в организм алиментарным путем, и холекальциферол (витамин D₃), который преимущественно синтезируется эндогенно. Иммунные клетки могут синтезировать активную форму витамина D₃ 25-гидроксикальциферол и экспрессируют ген VDR, который обеспечивает геномную функцию витамина D [76, 283]. VDR в основном распределяется в кишечнике, почках и костях, способен оказывать влияние на всасывание кальция и, как следствие, здоровье костей. Однако клетки, не относящиеся к кальциевому гомеостазу, такие как кератиноциты и иммунные клетки, также экспрессируют VDR, подразумевая, что витамин D может быть вовлечен в другие процессы, помимо поглощения кальция. Витамин D, образующийся в коже, может трансформироваться в 1,25(OH)₂D в кератиноцитах. Затем кератиноциты секретируют 1,25(OH)₂D и способствуют пролиферации и дифференцировке эпидермиса посредством аутокрин и паракрин [294]. Кроме того, витамин D способствует заживлению ран при участии кальциевой и β-катениновой сигнализации [152].

В нескольких исследованиях, проведенных за последние 10 лет [131, 152, 293, 294] осуществлялись попытки установить связь между низкими концентрациями витамина D в сыворотке крови и клиникой заболевания у пациентов с БП. Опубликованные данные были неоднозначными. В то время как A.V. Marzano et al. (2011) показали значительную ассоциацию [131], S. Turkaĵ et al. (2013) сообщили об отсутствии ассоциации [293]. Y. Miao et al. (2020) сообщили по результатам

проведенных исследований, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови обратно связан с риском развития ВП и БП [294].

В 2019 году было проведено исследование, в котором были представлены данные по успешному сопровождению пациентки с ДСП путем назначения препарата витамина D [152].

1.6. Определение степени тяжести патологического процесса при пузырьных дерматозах

Опубликованные исследования российских и зарубежных коллег констатируют, что в настоящее время не разработано универсального и надежного инструмента для однозначной оценки степени тяжести патологического процесса при пузырьных дерматозах. Для оценки степени тяжести ВП разные авторы предлагали порядка 10 индексов: индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI), балльная оценка степени тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS), индекс площади поражения и тяжести пузырчатки (Pemphigus Area and Activity Score – PAAS), индекс активности при пузырчатке (Pemphigus activity score – PAS), индекс тяжести поражения при вульгарной пузырчатке (Pemphigus vulgaris lesion severity score – PVLSS), шкала общей оценки врачом (Physician's Global Assessment – PGA), правило девяток (Wallace's rule of nine) и другие. Однако, ни один из перечисленных индексов не показал своей высокой точности, корреляции с другими индексами и удобства применения.

Наибольший клинический интерес, по мнению ряда авторов, представляют индекс PDAI и балльный индекс ABSIS [28, 73]. Так, по сравнительным данным Ю.В. Колоса и А.М. Лукьянова (2013), индекс PDAI показал надежность и легкую воспроизводимость, ассоциацию с визуальным восприятием врачом по сравнению с балльной оценкой степени тяжести ABSIS, особенно при легком или среднетяжелом течении пузырчатки. PDAI позволяет оценить активность патологического процесса и характер вторичных изменений кожи применительно к различным анатомическим областям. Сумма баллов может достигать 263 (чем

больше баллов, тем выше степень тяжести заболевания). Однако, индекс PDAI целесообразнее применять при ограниченном числе морфологических элементов, т. к. индекс дает возможность определить пораженные анатомические участки и определить их границы, рассчитать количество и размеры морфологических элементов. Но в то же время, данный индекс не позволяет разделить высыпания на морфологические элементы (эритему, эрозии или корки), что снижает чувствительность индекса PDAI [28].

Многие российские и зарубежные исследователи для оценки степени тяжести патологического процесса при пузырчатке использовали индекс ABSIS, который также является унифицированным методом определения степени тяжести различных пузырных дерматозов. Индекс ABSIS оценивает как объективные, так и субъективные симптомы заболевания [1, 28, 149]. В исследовании Т.В. Абрамовой (2019) проводилось сравнение результатов подсчета индексов PDAI, ABSIS и Pemphigus Vulgaris Activity Score (PVAS) с распределением больных по тяжести заболевания с учетом дерматологического индекса тяжести заболевания (Dermatology Index of Disease Severity). Подсчет коэффициента корреляции Спирмена в данном исследовании показал, что между значениями суммарного показателя индексов PDAI, ABSIS и PVAS существует умеренная прямая связь [1].

Таким образом, в настоящее время большинством авторов сделан вывод, что наиболее удобным и достоверным среди изученных клинических индексов (PDAI, ABSIS, PVAS) для использования в практической деятельности является индекс PDAI, отражающий тяжесть пузырчатки и позволяющий дифференцировать больных по степени тяжести заболевания (легкая, средняя и тяжелая), что позволяет рекомендовать его для применения в клинической практике специалистами медицинских организаций дерматовенерологического профиля для объективной оценки тяжести состояния больных пузырчаткой, персонализации лечения пациентов и определения эффективности проводимой терапии [147, 149, 236].

PGA (шкала общей оценки врачом) достаточно проста в применении и информативна. Она оценивает общее состояние пациента по балльной системе от 0 до 10 от отличного до наиболее тяжелого [57, 134, 147].

Для оценки степени тяжести БП в мировой дерматологической практике надежно зарекомендовал себя модифицированный PDAI, применяющийся для БП и получивший название BPDAI. Большинство современных исследователей используют именно данный индекс для определения степени тяжести БП [187, 215, 231].

1.7. Качество жизни пациентов с пузырьными дерматозами

Пузырные дерматозы могут оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов. В мировой практике качество жизни пациентов с буллезными дерматозами оценивают с помощью общемедицинских и специфических дерматологических индексов, представленных в Таблице 8.

Полученные данные о том, какие индексы максимально информативно оценивают качество жизни пациентов с пузырьными дерматозами, остаются спорными. Например, A. Patsatsi et al. (2017) продемонстрировали, что качество жизни при аутоиммунном буллезном заболевании согласно индексу Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) коррелирует с общим индексом качества жизни (Quality of Life index – QOL) с течением времени, в то время как оценки дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI) этого не делают [231]. Напротив, L. Ferries et al. (2020) проспективно оценили корреляцию между показателями тяжести заболевания при пузырчатке (PDAI), БП (BPDAI) с индексом ABQOL в процессе лечения данных заболеваний применительно к качеству жизни (DLQI и Skindex-29). Авторы пришли к выводу, что ABQOL не имеет принципиальных преимуществ перед DLQI или Skindex-29 [33, 148, 254]. Информированное понимание сложностей того, как АДД влияют на качество жизни, имеет решающее значение для предоставления ориентированной на пациента помощи.

Таблица 8 – Индексы оценки качества жизни пациентов с аутоиммунными пузырьными дерматозами, наиболее часто используемые в мировой практике [254]

Наименование индекса	Краткое описание	Расшифровка результатов
Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)	10 вопросов, оценивающих различные аспекты качества жизни, связанного со здоровьем, за предыдущую неделю.	Числовой балл от 0 до 30. Баллы >10 предполагают, что состояние кожи серьезно влияет на жизнь пациента. Более высокие баллы коррелируют с повышенным ухудшением качества жизни.
Анкета общего состояния здоровья (GHQ-28)	28 пунктов, оцениваемых по 4-балльной шкале (0–3). Отображает общее психическое здоровье за последние несколько недель и используется для выявления возможных психических расстройств.	Числовой балл от 0 до 84. Баллы < 23 в меньшей степени связаны с психическим стрессом по сравнению с баллами >24, что должно вызывать беспокойство по поводу психического дистресса. Более высокие баллы коррелируют с повышенным уровнем дистресса.
Медицинское исследование исходов заболевания SF-36	Состоит из 36 пунктов, объединенных в 8 шкал. Шкалы включают жизнеспособность, физическое состояние, телесную боль, общее восприятие здоровья, эмоциональный фон, социальной связи и психическое здоровье.	Числовая оценка от 0 до 100. Средний балл для населения в целом составляет 50. Более низкие баллы коррелируют со склонностью к инвалидизации.
Skindex-29	Состоит из 29 вопросов, которые оценивают качество жизни пациентов с кожными заболеваниями, путем оценки 3 доменов: выраженность симптомов, психосоциальное состояние и эмоциональный статус.	Числовая оценка от 0 до 100. Оценка от 0 до 24 коррелирует с незначительным влиянием на качество жизни, от 25 до 31 – с легким, от 32 до 43 – со средним и от 44 до 100 – с тяжелым. Более высокие баллы представляют худшее качество жизни.

Продолжение Таблицы 8

Наименование индекса	Краткое описание	Расшифровка результатов
<p>Качество жизни у пациентов с аутоиммунными пузырными дерматозами (ABQOL) и</p> <p>Качество жизни пациентов с аутоиммунными пузырными дерматозами, получающих лечение (TABQOL)</p>	<p>Оценивают качество жизни по шкале Лайкерта с баллами от 0 до 3.</p> <p>Обе анкеты включают по 17 вопросов.</p> <p>Вопросы ABQOL сосредоточены на боли, зуде, заживлении, депрессии и беспокойстве, вопросы TABQOL сосредоточены на количестве лекарств, финансовом бремени, усталости, сосредоточенности и страхах, связанных с рецидивом.</p>	<p>Оба имеют числовой балл от 0 до 51. Более высокие баллы представляют худшее качество жизни.</p>
<p>Примечание: GHQ-28 – General Health Questionnaire; SF-36 – Short Form-36; TABQOL – Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life</p>		

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет Минздрава России», сроки выполнения работы 2017–2023 гг.

Набор материала осуществлен на следующих базах:

- КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Киров);
- ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (филиал г. Нижний Новгород);
- СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» (г. Санкт-Петербург);
- ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Челябинск);
- БУЗ УР «Республиканский кожно-венерологический диспансер МЗ УР» (г. Ижевск);
- БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Воронеж);
- ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Тула);
- ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге» (г. Казань);
- ГБУЗ ВО «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Владимир);
- ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Самара);
- ГУЗ «Пермский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Пермь);
- ГБУ РМЭ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Йошкар-Ола).

Анализ биообразцов осуществлялся в следующих учреждениях:

- лаборатория иммуногематологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» (г. Киров);
- Централизованная клиничко-диагностическая лаборатория КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» (г. Киров);
- ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб» (г. Москва).

2.1. Методы исследования

Исследование включало в себя сбор жалоб и анамнестических данных исследуемых больных. Из анамнеза была получена информация о продолжительности заболевания, характере течения и частоте рецидивов дерматоза, триггерных факторах. Проанализирована предшествующая терапия, наличие сопутствующих заболеваний и прием сопутствующих лекарственных препаратов.

Включение пациентов в исследование осуществлялось при обследовании как впервые обратившихся за медицинской помощью, так и при повторных обращениях состоящих под динамическим диспансерным наблюдением пациентов с установленным диагнозом вышеперечисленных пузырных дерматозов. Диагноз у каждого больного верифицировался на основании выявленных клинических признаков заболевания, анамнестических сведений, а также в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике и лечению дерматологических заболеваний 2016 г.: проведенным цитологическим исследованием (нахождении клеток Тцанка), данных гистологического исследования, реакции непрямой иммунофлюоресценции (определение IgG в периферической крови), иммуноферментного анализа (аутоантитела к Dsg1 и Dsg3, антитела к антигену буллезного пемфигоида BP180 и гликопротеину внутренней пластинки

полудесмосомы BP230) [38]. Уровень формирования пузырей определяли путем гистологического исследования.

2.1.1. Клинические методы исследования

Осмотр больных проводили при первичном обращении и ежемесячно на протяжении всего курса наблюдения за пациентом и проводимой терапии. У больных с ВП и ДСП оценивали динамику дерматологического статуса, общее состояние, дерматологический индекс PDAI. У пациентов с БП рассчитывали индекс BPDAI с целью определения степени тяжести патологического процесса и общего состояния пациентов.

Учитывая то, что аутоиммунные пузырные дерматозы – гетерогенная группа редких кожных заболеваний, они по-разному влияют на качество жизни пациентов. Кроме того, степень тяжести заболевания также является неоднородной, колеблется в зависимости от заболевания и от методики проводимой терапии. Поэтому необходимо иметь объективную систему оценки выраженности патологического процесса, чтобы определять должную тактику, контролировать результативность проводимой терапии и корректировать лечение. Субъективные методы оценки тяжести заболевания имеют значительные вариации, являются по факту ненадежными, неточными и зачастую непоследовательными. Поэтому постоянно предлагаются и совершенствуются системы верификации, чтобы обеспечить объективные стандартизированные значения, отражающие степень тяжести заболевания. Кроме того, количественная оценка степени тяжести дает возможность проводить разного рода клинические сравнения. Каждая система оценки должна быть проверена, чтобы убедиться, что она действительно коррелирует с активностью заболевания. Как уже упоминалось выше, индекс PDAI считается «золотым стандартом» для клинических исследований [82, 101, 129], однако существуют противоречивые рекомендации относительно пороговых значений для легкой, средней и тяжелой степени заболевания. В исследовании T. Shimizu et al. (2014), а также R.L. Krain et al. (2021) определяют пороговые

значения ≤ 8 баллов для легкого и ≥ 25 баллов для тяжелого течения пузырчатки [82, 129, 148]. С. Boulard et al. (2016) определяли легкое и тяжелое заболевание как ≤ 15 баллов и ≥ 45 баллов соответственно [82, 101]. Отсутствие универсальных пороговых значений затрудняет набор в исследование. В нашем исследовании пороговые значения PDAI для легкого, умеренного и тяжелого заболевания были определены следующим образом: легкое течение ≤ 10 баллов, умеренно-тяжелое течение 11–24 баллов, тяжелое течение ≥ 25 баллов. Эти данные коррелировали с индексом PGA.

В исследование были включены как пациенты с активными проявлениями заболеваний (ВП, ДСП и БП) – у них была определена степень тяжести патологического процесса (с использованием индексов PDAI, BPDAI, PGA), так и в стадию ремиссии, с ранее установленными вышеперечисленными диагнозами для определения корреляции ряда показателей со степенью активности процесса.

Все больные заполняли опросники качества жизни DLQI с целью получения оценки состояния здоровья непосредственно от пациента, в том числе и в процессе лечения.

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол №10/2024 от 20 мая 2024). Принцип формирования групп – параллельный, открытый, стратифицированный. У всех пациентов с пузырными дерматозами предварительно было получено информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.2. Методы клинико-лабораторной диагностики

Исходно и в динамике через 12 месяцев патогенетической терапии витамином D исследовались показатели уровня 25-гидроксивитамина D (25ОН-Vit D) в сыворотке крови, производилось определение индексов степени

тяжести заболевания до начала сопутствующей терапии витамином D и через 12 месяцев лечения.

У всех пациентов была произведена оценка уровня общего IgE, протромбина, протромбинового времени, фибриногена, D-димера в сыворотке крови.

Осуществлено типирование аллелей гистосовместимости HLA I (A, B) и HLA II (DRB1, DQA1, DQB1) классов.

2.1.2.1. 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».

2.1.2.2. Общий иммуноглобулин E и 25-гидроксивитамин D

Данные показатели определяли автоматическим электрохемилюминесцентным 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 Lyphochek 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.

2.1.2.3. 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 мм³. 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 40⁰–50⁰С 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 37⁰С. 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) [25].

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 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» [25]. 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) [301]. Кроме того, рассчитывались этиологические (EF) и профилактические (PF) фракции.

2.2. Статистический анализ

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 (СКО), среднюю ошибку среднего (СОС), 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 пузырьными дерматозами и контрольной группы. Тот же тест был использован для сравнения параметров пациентов с пузырьными 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 пузырьными 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 χ^2 применяли точный критерий Фишера.

Частоту встречаемости изучавшихся HLA-генов определяли как процентное соотношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе [23, 37]. 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):

$$H_{ij} = p_i \cdot p_j + D\Delta,$$

где p_i – частота гена локуса A; p_j – частота гена локуса B; $D\Delta$ – гаметная ассоциация или степень неравновесного сцепления, отражающая разницу между действительной частотой гаплотипа в популяции и ожидаемой величиной, полученной от произведения частот двух генов.

Значение D вычисляли по формуле:

$$D = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{b+d}{n} \cdot \frac{c+d}{n}},$$

в которой n – число исследованных индивидов; b, c, d – значения, полученные при составлении решетки «2x2».

Для установления существенности различий в характере распределения генов в сравниваемых группах определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций Yates:

$$\chi^2 = \frac{\left(ad - bc - \frac{n}{2}\right)^2 \cdot n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}.$$

При этом численные значения признаков, полученные в сопоставляемых выборках, располагали в виде четырехпольной таблицы, где a, b, c, d – численность групп, n – общее число наблюдений (Таблица 9).

Таблица 9 – Четырехпольная таблица для вычисления χ^2

Группы сравнения	Число индивидов		Сумма
	с антигеном	без антигена	
Больные	a	b	a+b
Здоровые	c	d	c+d
Сумма	a+c	b+d	a+b+c+d=n

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) [302]. Если f_n – частота гена в исследуемой группе, а f_k – частота того же антигена в контрольной группе, то:

$$RR = \frac{f_n(1 - f_k)}{f_k(1 - f_n)}.$$

В случае, когда одно из значений было 0, использовалась формула Дж. Холдейна (1956):

$$RR = \frac{2a+1}{2b+1} \cdot \frac{2d+1}{2c+1}.$$

Считается, что 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. EF описывает силу положительной связи и рассчитывается при RR > 2,0, т. е. подтверждает предрасположенность к развитию заболевания. PF фракция характеризует силу отрицательной ассоциации и вычисляется при RR < 1,0.

EF рассчитывали по формуле:

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} * F,$$

где F – частота признака у больных.

PF характеризует силу отрицательной ассоциации и рассчитывается при RR < 1,0 по формуле:

$$PF = \frac{(1 - RR) * F}{RR * (1 - F) + F}.$$

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

Для определения средней ошибки относительной величины (P) использовалась следующая формула:

$$m_p = \sqrt{\frac{P \times q}{n}},$$

где P – относительная величина, q = 100-P (если показатель выражен в процентах); n – число наблюдений. При числе наблюдений менее 30 в знаменатель следует ввести n-1.

Достоверность выборочной разности измеряется доверительным критерием (критерием точности t), который рассчитывался по следующей формуле (для относительных величин):

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где P_1 , P_2 – параметры, полученные при выборочных исследованиях; m_1 , m_2 – их средние ошибки. Разность достоверна при $t \geq 2,0$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза, равной 95% и более.

2.3. 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 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 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.

2.4. 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 непрямо́й иммунофлюоресценции (аутоантитела к Dsg1 и Dsg3), 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, 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), 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (1 И 2 ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Клиническая характеристика контингента больных

1 этап исследования. В ретроспективное открытое, простое, сравнительное научное исследование было включено 52 больных с ВП (проанализированы истории болезней из архива КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 1985 по 2017 гг).

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 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).

В докортикостероидную эру продолжительность жизни большинства пациентов с аутоиммунными пузырьными дерматозами составляла менее 12 месяцев. Введение в схему терапии кортикостероидов изменило эту тенденцию, и годовая смертность снизилась с 75% до 30% [148]. Однако количество побочных эффектов, реализуемых при приеме системных ГКС, в ряде случаев сопоставимо с фатальными последствиями, которые неизбежно наступают при полном отсутствии терапии аутоиммунных пузырьных дерматозов. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с ВП, на первом этапе терапии проводится лечение максимальными дозами системных ГКС (80–100 мг/сут, но не менее 1 мг на кг массы тела больного) в течение 3 недель, реже – 4 и более недель. Допускается назначение более высоких доз ГКС – до 200 мг/сут и выше [27]. В клинических рекомендациях определены критерии эффективности проводимой терапии: отсутствие свежих пузырей, эпителизация 2/3 очагов поражений, дальнейшая активная эпителизация оставшихся эрозий, в т. ч. на слизистых, отрицательный симптом Никольского, отсутствие клеток Тцанка. Последующий этап терапии определен переходом с 65 мг преднизолона до 20 мг поддерживающей дозы в течение 9 недель [27, 144, 148].

Как показало ретроспективное исследование историй болезней пациентов КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер», выбранные дозировки преднизолона для ведения пациентов в период обострения были ниже регламентированных в клинических рекомендациях 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.

2 этап исследования. В проспективное открытое простое, сравнительное, научное исследование был включен 101 больной с нижеперечисленными пузырьными дерматозами. Исследование проводилось с 2017 по 2023 гг.

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.

Диагнозы, включенных в исследование пациентов: ВП – 49 человек, БП – 28 человек, ДСП – 24 человека. Средний возраст пациентов с пузырными дерматозами составил 61,4 лет. Давность заболевания – от 1 до 27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%). Таким образом, среди обследованных больных с пузырными дерматозами большую часть составляли женщины. Данное гендерное распределение не противоречит результатам, полученным в исследованиях других авторов [1, 2, 31, 107, 217, 265].

Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах исследования, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании.

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.

Средний возраст обследованных больных составил $63 \pm 15,53$ года. 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.

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.

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 PGA — 2 (умеренное заболевание).

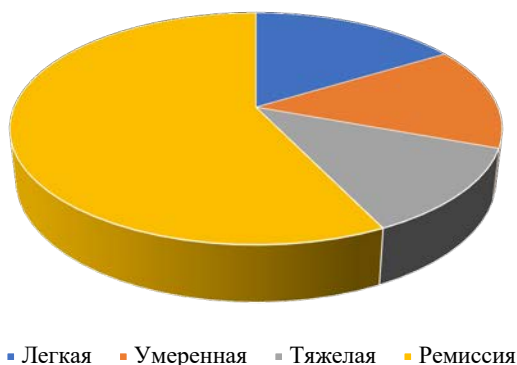


Рисунок 31 – Степень тяжести заболевания у пациентов с ВП

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%).

Методика расчета индекса PDAI представлена в Таблице 10.

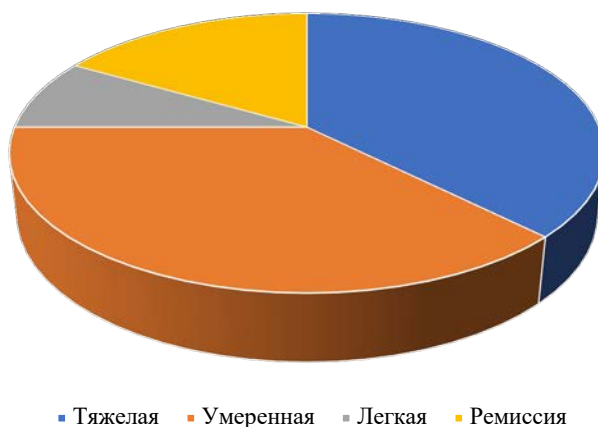


Рисунок 32 – Степень тяжести патологического процесса у пациентов с ДСП

Таблица 10 – Расчет индекса PDAI у пациентов с ВП и ДСП

	Степень активности патологического процесса	Вторичные изменения	
Кожа			
Анатомические области	Эрозии/пузыри или новые очаги эритемы: 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – 1–3 элемента, причем до 1 элемента более 2 см в диаметре, нет элементов более 6 см в диаметре; 2 балла – 2–3 элемента, по крайней мере 2 элемента более 2 см в диаметре, нет элементов более 6 см в диаметре; 3 балла – более 3 элементов, нет элементов более 6 см в диаметре; 5 баллов – более 3 элементов, и/или по крайней мере 1 элемент более 6 см в диаметре; 10 баллов – более 3 элементов, и/или по крайней мере 1 элемент более 16 см в диаметре или тотальное поражение	Количество элементов (если менее 3)	Поствоспалительная гиперпигментация или эритема после разрешившихся высыпаний: 0 баллов – отсутствует; 1 балл – присутствует
Уши			
Нос			
Остальные области лица			
Шея			
Грудь			
Живот			
Спина/ягодицы			
Кисти			
Плечи+предплечья			
Бедра+голени			
Ступни			
Гениталии			
Сумма баллов анатомических областей	До 120 баллов		До 12 баллов

Продолжение Таблицы 10

	Степень активности патологического процесса	Вторичные изменения	
Кожа			
РДАИ-волосистая часть головы	Эрозии/пузыри или новые очаги эритемы: 0 баллов – отсутствуют; 1 балл – в 1 квадранте; 2 балла – в 2 квадрантах; 3 балла – в 3 квадрантах; 4 балла – весь череп; 10 баллов – по крайней мере 1 элемент более 6 см в диаметре	Количество элементов (если менее 3)	Поствоспалительная гиперпигментация или эритема после разрешившихся высыпаний: 0 баллов отсутствует; 1 балл присутствует
Подиндекс РДАИ волосистая часть головы	До 10 баллов		До 1 балла
Подиндекс РДАИ (кожа) = Σ баллов анатомических областей + РДАИ (волосистая часть головы)			
РДАИ-слизистые оболочки			
Анатомические области	0 баллов – нет высыпаний 1 балл – минимальные проявления/легкое течение (высыпания только на слизистой оболочке щек, губ, десен, языка, неба или глотки); 2 балла – умеренные проявления/среднее течение (высыпания на слизистой оболочке щек и губ, десен, неба или глотки); 3 балла – выраженные проявления/тяжелое течение (обширные эрозии на слизистой оболочке рта, вовлечено более 3 анатомических участков)		
Глаза			
Нос			
Слизистая щек			
Твердое небо			
Мягкое небо			
Слизистая верхних десен			
Слизистая нижних десен			

Продолжение Таблицы 10

	Степень активности патологического процесса	Вторичные изменения
PDAI-слизистые оболочки		
Дно полости рта		
Слизистая губ		
Задняя стенка глотки		
Аногенитальная область		
Подиндекс PDAI (слизистые оболочки) = Σ баллов анатомических областей слизистых оболочек (до 120 баллов)		
Подиндекс PDAI (активность) = Σ всех вышеполученных баллов в данных графах (до 250 баллов)		Подиндекс PDAI (вторичные изменения) = Σ всех вышеполученных баллов в данном столбце (до 13 баллов)
PDAI (общий) = PDAI (активность) + PDAI (вторичные изменения) – до 263 баллов		

Средний возраст пациентов с БП составил 69,1 лет, время от начала заболевания до включения в исследование в среднем – 3,4 года. 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%) (Рисунок 33). Баллы ВРДАI варьировали от 6 до 19 для легкого, от 22 до 29 для умеренного и от 34 до 69 для тяжелого течения БП.

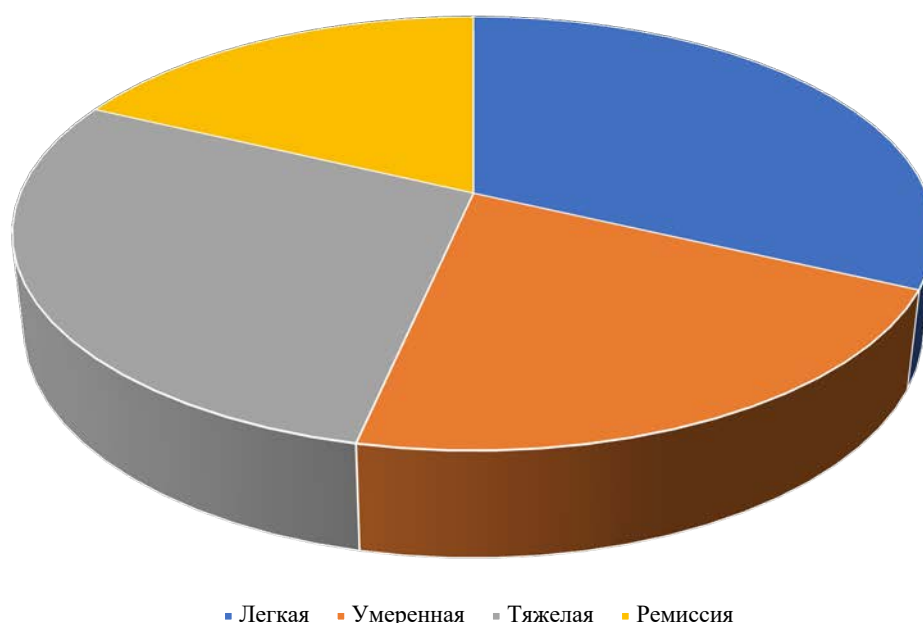


Рисунок 33 – Степень тяжести заболевания у пациентов с БП

Среднее значение ВРДАI у всех пациентов при включении в исследование составляло $33,61 \pm 22,42$ (ДИ 23,91–43,30; ДВ 95%), а средний балл РГА – 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) [123], а также аналогичным выбором и других авторов [82, 253].

3.1.1. Дерматологический индекс качества жизни

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) позволяет учесть мнение пациента в принятии решения о назначении той или иной терапии и оценить степень тяжести процесса с точки зрения состояния его здоровья и активности. DLQI состоит из 10 вопросов, затрагивающих субъективные ощущения больного, различные виды социальной и досуговой активности. Шкала ответов от «нет» до «очень сильно» по каждому вопросу позволяет оценить качество жизни больного в целом. За каждый из 10 вопросов в зависимости от ответа можно максимально получить 3 балла, в общей сложности – до 30 баллов. Чем выше суммарное значение баллов, тем большее влияние заболевание оказывает на качество жизни пациента. DLQI является унифицированным индексом для оценки качества жизни дерматологических пациентов, прост в использовании и хорошо отражает все основные показатели мироощущения, что позволяет с его помощью оценить один из критериев эффективности проводимой терапии.

Данные, полученные при определении DLQI обследованных пациентов, представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Показатели DLQI у исследуемых пациентов

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

3.2. Изменение уровня общего иммуноглобулина Е и его влияние на течение заболевания у пациентов с пузырьными 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.

Уровни IgE в сыворотке измеряли нефелометрическим методом с референсным диапазоном 0–100 МЕ/мл.

Данные были подвергнуты статистической оценке. Статистическую значимость отношения переменных считали при $p < 0,05$.

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 ($219,61 \pm 57,04$ 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 $80,56 \pm 8,93$ 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 $301,25 \pm 87,53$ МЕ/мл ($n=64$). При этом, в группе пациентов с тяжелым обострением процесса ($PDAI \geq 25$; $BPDAI \geq 30$) общий IgE был равен $606,64 \pm 227,98$ ($n=23$; $Me=171,20$); в группе пациентов с умеренно-тяжелым обострением ($PDAI 11-24$; $BPDAI 20-29$) общий IgE составил $147,79 \pm 34,54$ ($n=22$; $Me=86,13$) и $109,26 \pm 44,35$ МЕ/мл ($n=19$; $Me=39,84$) в группе больных с легкой степенью тяжести обострения ($PDAI \leq 10$; $BPDAI \leq 19$). В общей группе пациентов с ремиссией среднее значение общего IgE составило лишь $78,39 \pm 24,58$ 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 12.

Таблица 12 – 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 в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты анализа уровней общего IgE (МЕ/мл) у пациентов с пузырьными дерматозами по нозологиям

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max	p
					Нижняя граница	Верхняя граница			
БП	28	419,20	941,33	177,90	54,19	784,22	1,69	4926,00	<0,001
ВП	49	57,56	79,89	11,41	34,61	80,50	2,23	380,80	0,13
ДСП	24	317,60	510,48	104,20	102,04	533,16	2,18	2015,00	<0,001
Опытная	101	219,61	573,21	57,03	106,45	332,77	1,69	4926	
Контроль	101	80,56	89,75	8,93	62,84	98,28	0,7	504,9	

Показатели уровня общего IgE в сыворотке крови у пациентов с пузырьными дерматозами представлены на Рисунке 34.

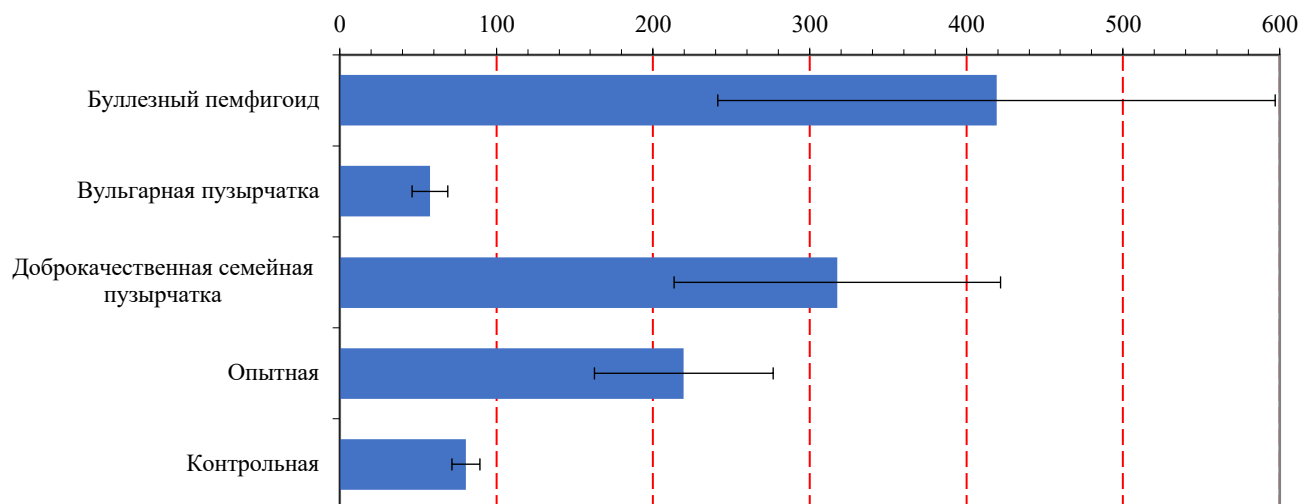


Рисунок 34 – Сравнение показателей общего IgE в сыворотке крови у пациентов с пузырьными дерматозами

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.

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

У 101 исследуемого пациента оценили показатели коагулограммы (протромбин, фибриноген, D-димер). Полученные результаты сравнивали с результатами анализов контрольной группы, состоящей из 101 здорового добровольца, сопоставимыми по возрасту и полу (71 женщина и 30 мужчин в возрасте 26–86 лет), проживающих в Центральной России. Для оценки

достоверности полученных результатов использовали парный критерий Стьюдента. В тех случаях, когда выборка демонстрировала большой разброс величин, использовали более чувствительный парный критерий Манна-Уитни.

Полученные результаты выглядели следующим образом. 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±0,38 мкг/мл (n=23; ДИ 0,54–2,13; ДВ 95%; Me=0,43); при умеренно-тяжелом обострении 0,73±0,16 мкг/мл (n=21; ДИ 0,54–2,13; ДВ 95%; Me=0,45); при легком обострении 0,68±0,13 мкг/мл (n=19; ДИ 0,39–0,96; ДВ 95%; Me=0,49); при ремиссии 0,70±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 14.

Таблица 14 – 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	

По нозологиям полученные данные распределились следующим образом. В группе пациентов с ВП среднее значение протромбина у всех пациентов составило 108,08±2,35% (n=49; ДИ 103,36–112,80; ДВ 95%); с тяжелым обострением 111,50±5,78% (n=6; ДИ 96,63–126,37; ДВ 95%; Me=108,00); с умеренно-тяжелым обострением 94,56±5,45% (n=7; ДИ 81,23–107,88; ДВ 95%; Me=94,10); с легким обострением – 119,74±5,45% (n=8; ДИ 106,86–132,62; ДВ 95%; Me=119,10); с

ремиссией $107,40 \pm 2,95\%$ ($n=28$; ДИ 101,34–113,46; ДВ 95%; Ме=13,78). Достоверную корреляцию выявить не удалось ($p>0,05$).

В группе пациентов с ДСП среднее значение протромбина составило $104,78 \pm 4,49\%$ ($n=24$; ДИ 95,48–104,71; ДВ 95%). В группе с тяжелым обострением ДСП среднее значение протромбина составило $103,64 \pm 10,69\%$ ($n=9$; ДИ 78,99–128,30; ДВ 95%; Ме=107); с умеренно-тяжелым – $107,74 \pm 5,52\%$ ($n=9$; ДИ 95,00–120,48; ДВ 95%; Ме=102,00); с легким обострением $90,50 \pm 0,50\%$ ($n=2$; ДИ 90,00–91,00; ДВ 95%; Ме=90,50); у пациентов с ремиссией $107,82 \pm 3,99\%$ ($n=4$; ДИ 95,12–120,53; ДВ 95%; Ме=107,70). Достоверную корреляцию выявить не удалось ($p>0,05$).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения протромбина. В общей группе пациентов с БП уровень протромбина составил $109,21 \pm 3,76\%$ ($n=27$); с тяжелым обострением – $104,82 \pm 9,70\%$ ($n=8$; ДИ 81,88–127,77; ДВ 95%; Ме=97); с умеренно-тяжелым обострением $110,50 \pm 6,08\%$ ($n=5$; ДИ 93,61–127,39; ДВ 95%; Ме=110); с легким обострением – $113,13 \pm 5,50\%$ ($n=9$; ДИ 100,46–125,81; ДВ 95%; Ме=113); с ремиссией $107,86 \pm 8,51\%$ ($n=5$; ДИ 84,23–131,49; ДВ 95%; Ме=98). Достоверную корреляцию выявить не удалось ($p>0,05$).

Полученные данные по уровням протромбина в зависимости от нозологической принадлежности пузырного дерматоза представлены на Рисунке 35.

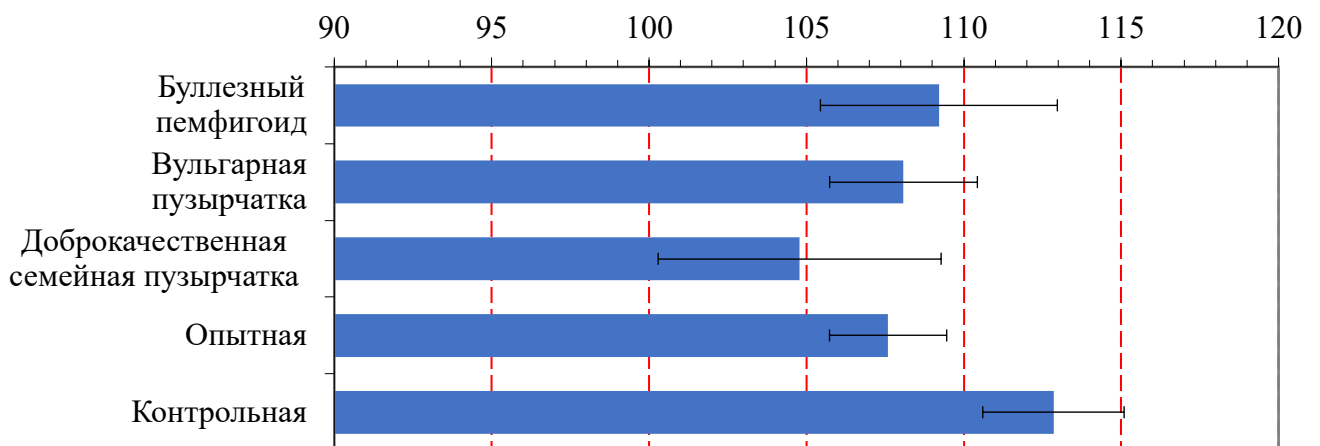


Рисунок 35 – Значение уровней протромбина у пациентов с пузырными дерматозами

Среднее значение фибриногена в группе пациентов с ВП составило $330,59 \pm 13,25$ мг/дл (референсные значения 190–430). При тяжелом обострении среднее значение фибриногена у пациентов с ВП было равно $328 \pm 33,83$ мг/дл ($n=6$; ДИ 241,02–414,97; ДВ 95%; $Me=335$); при умеренно-тяжелом обострении $328,43 \pm 46,21$ мг/дл ($n=7$; ДИ 215,34–441,51; ДВ 95%; $Me=290$); при легком обострении $331,59 \pm 42,88$ мг/дл ($n=8$; ДИ 230,09–432,91; ДВ 95%; $Me=302,50$); при ремиссии $331,43 \pm 15,69$ мг/дл ($n=28$; ДИ 299,23–363,62; ДВ 95%; $Me=333$). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем фибриногена и ВП выявить не удалось ($p > 0,05$).

Среднее значение фибриногена группе пациентов с ДСП составило $371,70 \pm 21,16$ мг/дл. При тяжелом обострении среднее значение фибриногена у пациентов с ДСП было равно $415,78 \pm 21,26$ мг/дл ($n=9$; ДИ 366,75–464,80; ДВ 95%; $Me=393$); при умеренно-тяжелом обострении $358,67 \pm 45,83$ мг/дл ($n=9$; ДИ 95,01–120,48; ДВ 95%; $Me=102$); при легком обострении $361,50 \pm 102,50$ мг/дл ($n=2$; ДИ 940,89–1663,89; ДВ 95%; $Me=361,50$); при ремиссии $307,00 \pm 22,89$ мг/дл ($n=4$; ДИ 234,16–379,84; ДВ 95%; $Me=304$). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем фибриногена и ДСП выявить не удалось ($p > 0,05$).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения фибриногена. В общей группе пациентов с БП средний уровень фибриногена был равен $402,59 \pm 17,32$ мг/дл ($n=27$). С тяжелым обострением БП уровень фибриногена составил $395,75 \pm 23,88$ мг/дл ($n=8$; ДИ 339,28–452,22; ДВ 95%; $Me=400,50$); при умеренно-тяжелом обострении $437,80$ мг/дл ($n=5$; ДИ 350,61–524,99; ДВ 95%; $Me=410$); при легком обострении $408,56 \pm 36,73$ мг/дл ($n=9$; ДИ 323,86–493,25; ДВ 95%; $Me=409$); при ремиссии $367,60 \pm 49,40$ мг/дл ($n=5$; ДИ 230,43–504,76; ДВ 95%; $Me=373$). По критерию Манна-Уитни была выявлена достоверная корреляция ($p=0,005$).

Данные по уровням фибриногена в зависимости от нозологической принадлежности пузырного дерматоза представлены на Рисунке 36.

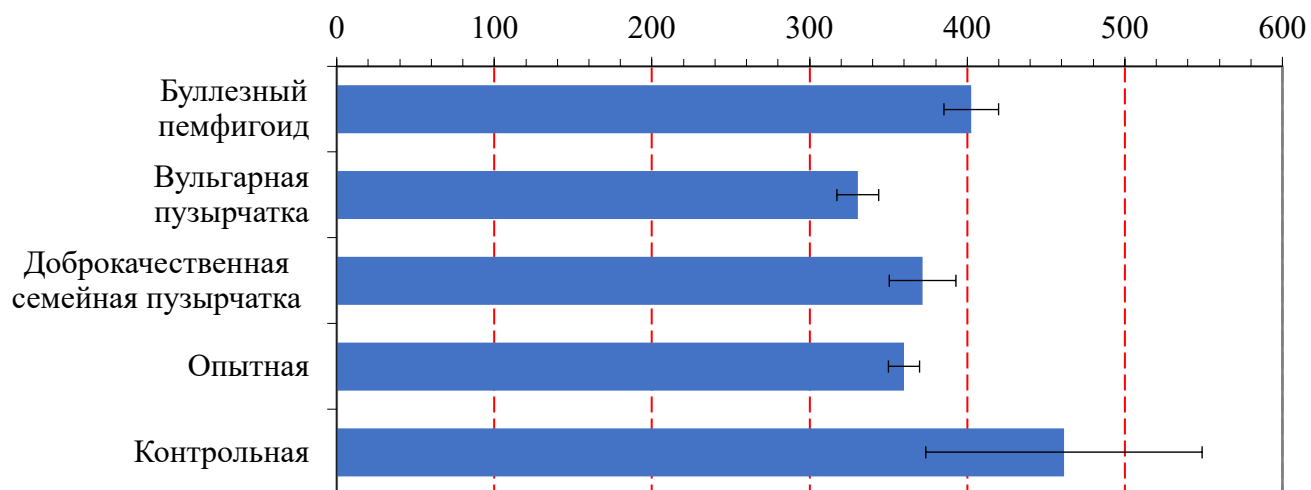


Рисунок 36 – Значение уровней фибриногена у пациентов с пузырьными дерматозами

В группе пациентов с ВП среднее значение D-димера у всех пациентов составило $0,73 \pm 0,13$ мкг FEU/мл ($n=49$; ДИ $0,47-0,99$; ДВ 95%); с тяжелым обострением составило $0,31 \pm 0,04$ мкг FEU/мл ($n=6$; ДИ $0,20-0,41$; ДВ 95%; $Me=0,27$); с умеренно-тяжелым обострением $0,77 \pm 0,37$ мкг FEU/мл ($n=7$; ДИ $0,13-1,67$; ДВ 95%; $Me=0,41$); с легким обострением – $0,88 \pm 0,30$ мкг FEU/мл ($n=8$; ДИ $0,17-1,60$; ДВ 95%; $Me=0,48$); с ремиссией $0,77 \pm 0,19$ мкг FEU/мл ($n=28$; ДИ $0,38-1,16$; ДВ 95%; $Me=0,37$). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и ВП выявить не удалось ($p > 0,05$).

В общей группе пациентов с ДСП показатель D-димера в среднем составил $0,98 \pm 0,35$ мкг FEU/мл ($n=24$; ДИ $0,25-1,71$; ДВ 95%), с тяжелым обострением ДСП $1,80 \pm 0,89$ мкг FEU/мл ($n=9$; ДИ $0,26-3,86$; ДВ 95%; $Me=0,83$); с умеренно-тяжелым – $0,50 \pm 0,09$ мкг FEU/мл ($n=9$; ДИ $0,29-0,71$; ДВ 95%; $Me=0,43$); с легким обострением $0,72 \pm 0,10$ мкг FEU/мл ($n=2$; ДИ $0,61-2,06$; ДВ 95%; $Me=0,72$); у пациентов с ремиссией $0,34 \pm 0,08$ мкг FEU/мл ($n=4$; ДИ $0,09-0,59$; ДВ 95%; $Me=0,35$). Достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и ДСП выявить не удалось ($p > 0,05$).

У пациентов с БП наблюдались следующие показатели среднего значения D-димера. В общей группе пациентов с БП уровень D-димера составил $0,95 \pm 0,17$ мкг FEU/мл ($n=27$); с тяжелым обострением – $1,58 \pm 0,38$ мкг FEU/мл ($n=8$;

ДИ 0,67–2,49; ДВ 95%; Ме=1,17); с умеренно-тяжелым обострением $1,11 \pm 0,45$ мкг FEU/мл (n=5; ДИ 0,14–2,35; ДВ 95%; Ме=0,81); с легким обострением – $0,48 \pm 0,07$ мкг FEU/мл (n=9; ДИ 0,32–0,64; ДВ 95%; Ме=0,42); с ремиссией $0,64 \pm 0,35$ мкг FEU/мл (n=5; ДИ 0,33–1,62; ДВ 95%; Ме=0,34). Критерий Манна-Уитни выявил достоверную корреляцию между повышенным уровнем D-димера и БП (p=0,009).

Данные по уровням D-димера в зависимости от нозологической принадлежности представлены на Рисунке 37.

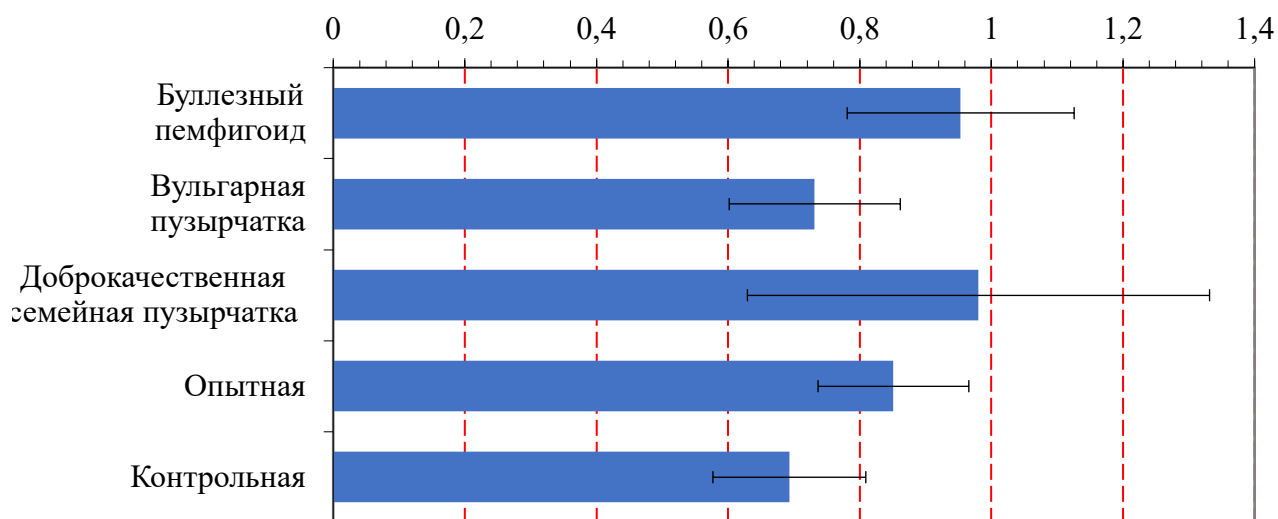


Рисунок 37 – Значение уровней D-димера у пациентов с пузырными дерматозами

Сравнительные критерии Стьюдента и Манна-Уитни в группе пациентов с ВП не выявили достоверной корреляции значений ни одного показателя коагуляции (протромбин, фибриноген, D-димер) по сравнению с контрольной группой (p=0,190; p=0,302; p= 0,839 соответственно).

В группе пациентов с ДСП сравнение с использованием парных критериев Стьюдента и Манна-Уитни также не определило достоверных корреляций ни по одному из показателей коагуляции (при сравнении значений протромбина p=0,116; фибриногена p=0,620; D-димера p=0,328).

В группе пациентов с БП достоверные корреляции были установлены между повышенным уровнем фибриногена и D-димера (при сравнении значений протромбина $p=0,446$; фибриногена $p=0,005$; D-димера $p=0,009$).

Общая картина значений показателей коагуляции применительно к пузырьным дерматозам в зависимости от нозологии представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Значения уровней показателей коагуляции у пациентов с пузырьными дерматозами по нозологиям

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max	p
					Нижняя граница	Верхняя граница			
Протромбин, %									
БП	27	109,21	19,55	3,76	101,47	116,94	60,0	142,0	0,45
ВП	49	108,08	16,42	2,34	103,36	112,80	71,4	152,0	0,19
ДСП	24	104,78	22,01	4,49	95,48	114,08	40,0	155,0	0,12
Опытная	100	107,59	18,62	1,86	103,90	111,29	40	155	
Контрольная	101	112,85	22,55	2,24	108,39	117,30	57,9	207,5	
Фибриноген, мг/дл									
БП	27	402,59	90,00	17,32	366,99	438,20	222,0	541,0	0,005
ВП	49	330,59	92,79	13,25	303,94	357,24	170,0	571,0	0,30
ДСП	24	371,71	103,64	21,15	327,94	415,47	200,0	610,0	0,62
Опытная	100	359,90	98,76	9,88	340,30	379,50	170	610,0	
Контрольная	101	461,39	880,85	87,65	287,49	635,28	180	853,0	
D-димер, мкг/мл									
БП	27	0,95	0,89	0,17	0,60	1,31	0,19	2,94	0,009
ВП	49	0,73	0,91	0,13	0,47	0,99	0,14	4,56	0,84
ДСП	24	0,98	1,72	0,35	0,25	1,71	0,13	8,71	0,33
Опытная	100	0,85	1,15	0,11	0,62	1,08	0,13	8,71	
Контрольная	101	0,69	1,17	0,12	0,463	0,92	0,11	7,12	

Таким образом, из показателей коагуляции наиболее чувствительным оказался D-димер, который продемонстрировал достоверную связь с патологическими процессами, происходящими при пузырьных дерматозах в целом и во время обострения на примере ВП, ДСП и БП. Также важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с БП.

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

Обширные знания о геномике и протеомике системы HLA позволили активно использовать тканевое типирование в практике доклинической диагностики и прогноза развития и течения заболеваний различной этиологии [12, 39, 160, 174, 202].

Антигены HLA класса I были идентифицированы у 49 больных с пузырьными дерматозами. Среди типированных больных были выделены следующие группы: I – общая – все больные (n=49), II – больные мужчины (n=14), III – больные женщины (n=35), IV группа – больные с интраэпидермальным расположением пузырей (n=29), V группа – больные с субэпидермальным расположением пузырей (n=20).

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. Полученные данные отображены в Таблице 16.

Таблица 16 – Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырьными дерматозами (общая группа)

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,89	13	26,53	0,17	1,24			
A2	374	47,04	21	42,86	0,18	0,85		0,07	
A3	268	33,71	14	28,57	0,34	0,80		0,07	
A24	216	27,17	16	32,65	0,45	1,32			
A10	23	2,89	6	12,24	9,51	4,91	0,10		<0,01
A11	108	13,58	9	18,37	0,53	1,49			
A19	104	13,08	10	20,41	1,54	1,76			
A28	38	4,78	3	6,12	0,01	1,48			
B5	92	11,57	3	6,12	0,88	0,57		0,04	
B7	208	26,16	9	18,37	1,09	0,66		0,09	

Продолжение Таблицы 16

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
B8	102	12,83	8	16,33	0,24	1,39			
B12	121	15,22	7	14,29	0,00	0,98			
B13	82	10,31	5	10,20	0,05	1,07			
B14	38	4,78	4	8,16	0,52	1,95			
B15	91	11,45	6	12,24	0,00	1,15			
B16	47	5,91	6	12,24	2,16	2,36	0,07		
B17	56	7,04	5	10,20	0,30	1,62			
B18	90	11,32	7	14,29	0,16	1,38			
B21	32	4,03	5	10,20	2,86	2,90	0,07		
B22	26	3,27	3	6,12	0,44	2,19	0,03		
B27	88	11,07	4	8,16	0,16	0,79		0,02	
B35	197	24,78	13	26,53	0,01	1,12			
B40	97	12,20	10	20,41	2,12	1,90			
B41	19	2,39	2	4,08	0,07	2,10	0,021		

Распределение HLA-антигенов локуса В в общей группе больных с пузырьными дерматозами не имело существенных различий с группой здоровых доноров.

Иммуногенетические параметры были определены в зависимости от гендерной принадлежности обследованных. Установлено достоверное увеличение частоты встречаемости антигена гистосовместимости А10 в группе больных мужского пола (Рисунки 38, 39). Данный ген был выявлен у 21,43% больных мужчин по сравнению с 2,89% в группе здоровых ($\chi^2= 9,82$; RR=10,01; $p<0,01$).

У женщин не выявлено достоверного увеличения/снижения частоты встречаемости антигенов гистосовместимости HLA-I (Рисунки 40, 41). Однако, необходимо отметить, что был выявлен ряд отклонений в частоте встречаемости антигенов HLA-I по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. В группе женщин чаще определялся антиген HLA-A10, равно как и в общей группе.

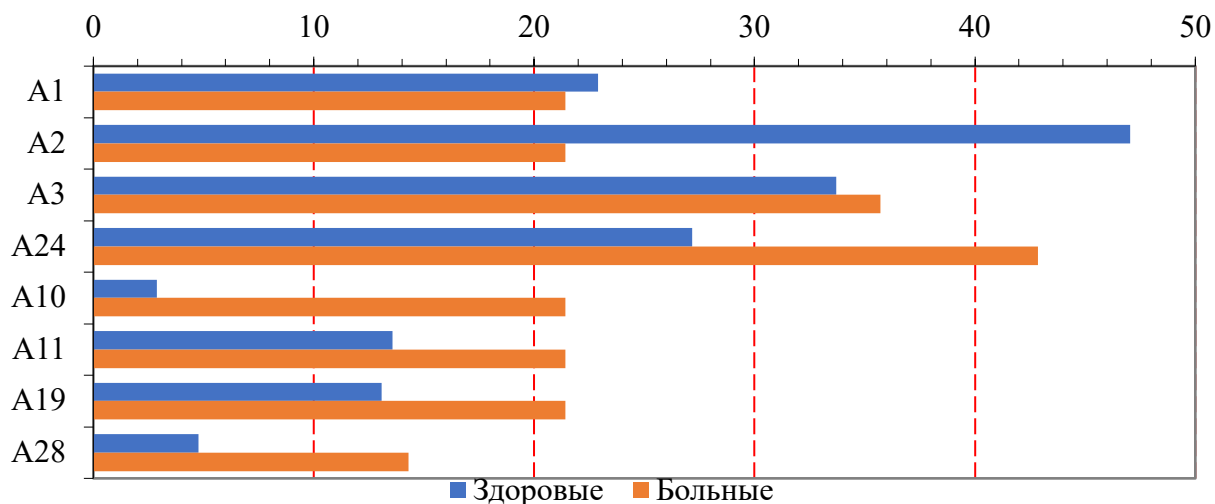


Рисунок 38 – Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырьными дерматозами (мужчины)

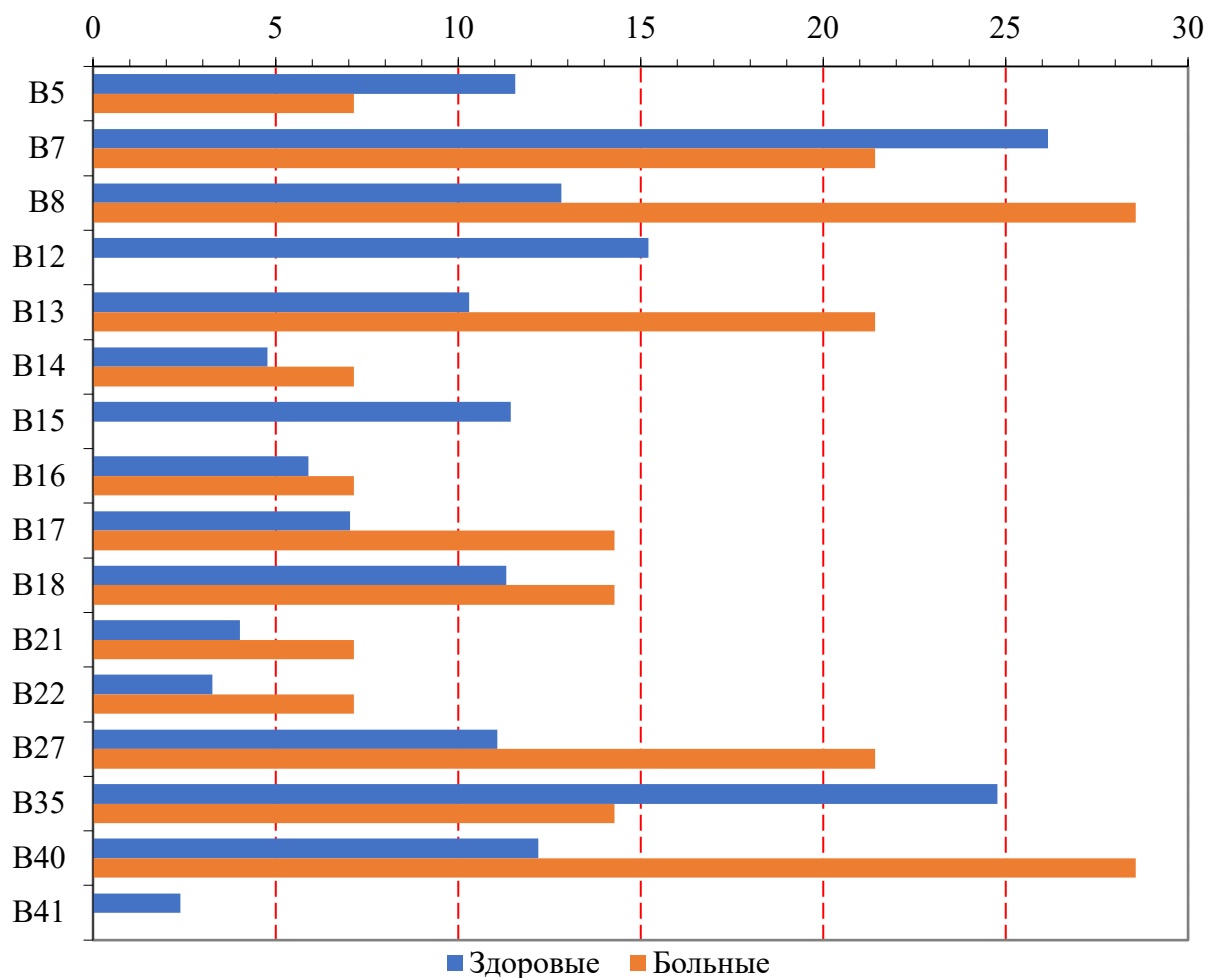


Рисунок 39 – Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус B) у больных с пузырьными дерматозами (мужчины)

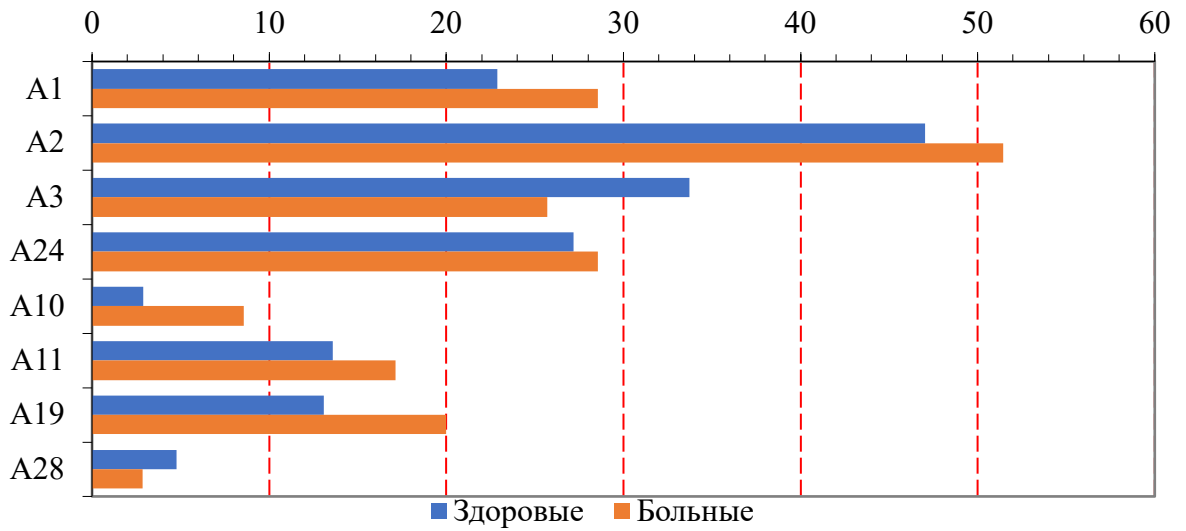


Рисунок 40 – Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырьными дерматозами (женщины)

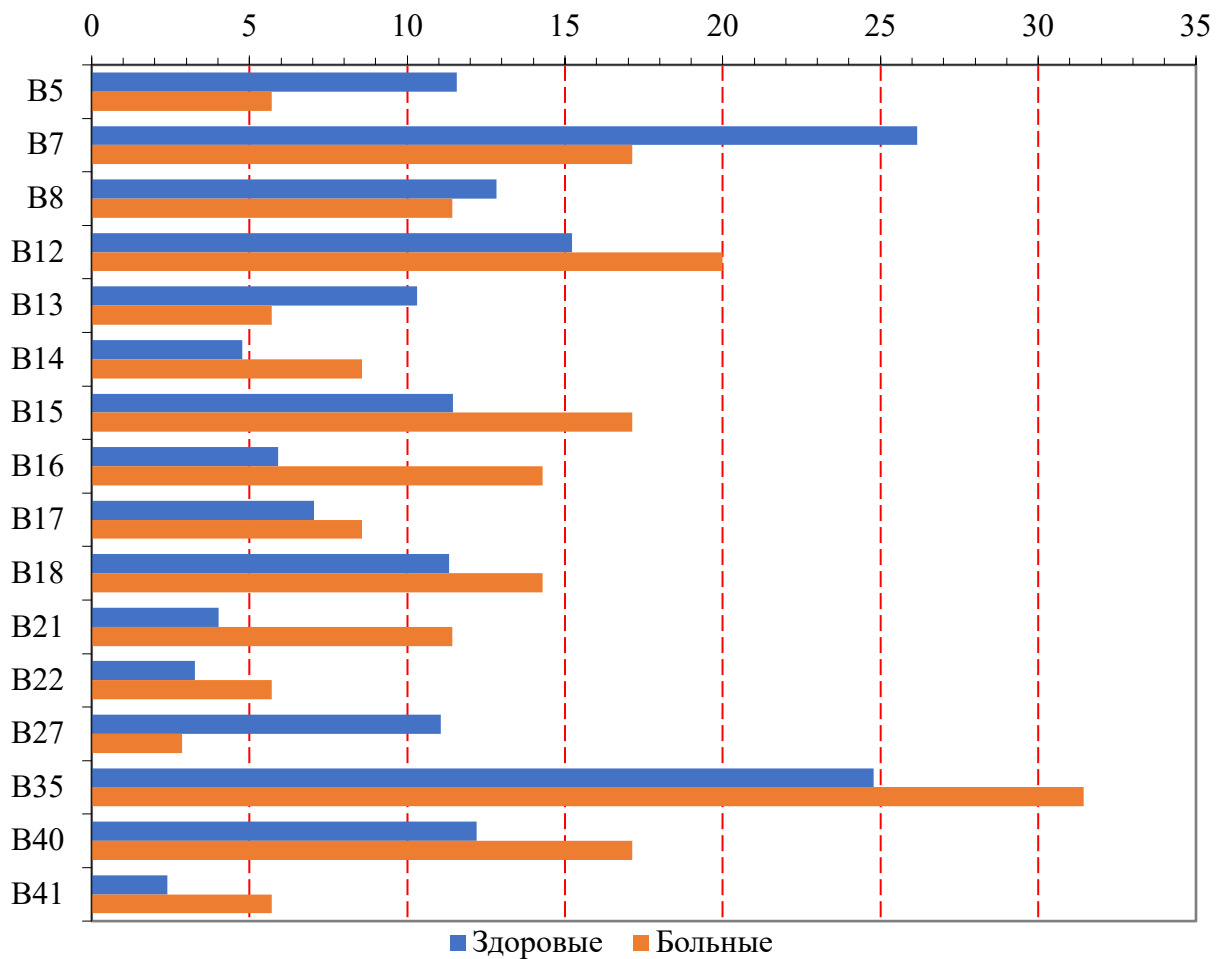


Рисунок 41 – Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус B) у больных с пузырьными дерматозами (женщины)

В ходе настоящего исследования был произведен расчет иммуногенетических параметров в группах пациентов с интраэпидермальным и субэпидермальным расположением пузырей (Таблицы 17, 18), который продемонстрировал достоверное преобладание антигенов А10 (13,79% против 2,89% в группе здоровых, $\chi^2=7,33$; RR=5,80; p=0,01) и В16 (17,24% против 5,91%, $\chi^2=4,31$; RR=3,54; p<0,05) у пациентов с интраэпидермальным расположением пузырей. Таким образом, у носителей антигенов гистосовместимости HLA-A10 и В16 вероятность дебюта интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышается в 5,8 и 3,5 раз соответственно.

Таблица 17 – Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами с интраэпидермальным расположением пузырей

HLA-антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=29)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A10	23	2,89	4	13,79	7,33	5,80	0,11		0,01
B16	47	5,91	5	17,24	4,31	3,54	0,12		0,03

Таблица 18 – Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами с субэпидермальным расположением пузырей

HLA-антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=20)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A19	104	13,08	7	35,00	6,21	3,68	0,26		0,01
B21	32	4,03	4	20,00	8,31	6,41	0,17		<0,01
B40	97	12,20	6	30,00	4,10	3,21	0,21		0,03

Как видно из данных Таблицы 18, у пациентов с субэпидермальным расположением пузырей (БП) достоверно чаще определялись антигены гистосовместимости А19 (35,0% против 13,08% в группе здоровых, $\chi^2=6,21$; RR=3,68; p=0,01), В21 (20,0% против 4,03%, $\chi^2=8,31$; RR=6,41; p<0,01) и В40 (30,0% против 12,20%, $\chi^2=4,10$; RR=3,21; p<0,05). Руководствуясь полученными данными показателя относительного риска RR, у носителей антигенов гистосовместимости

HLA-A19, B21 и B40 вероятность дебюта субэпидермальных пузырных дерматозов (БП) повышается в 3,7, 6,4 и 3,2 раз соответственно.

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.

Информацию о предрасположенности людей к различным заболеваниям можно получить не только путем изучения отдельных антигенов HLA, но и их сочетания, включая гаплотипические комбинации [12, 36, 100, 159, 161, 182]. В этой связи мы определили частоту встречаемости внутрилокусных и межлокусных комбинаций антигенов HLA I класса у больных с пузырными дерматозами (Таблицы 19–21).

Таблица 19 – Особенности распределения внутрилокусных сочетаний HLA-IA антигенов у больных с пузырными дерматозами

Сочетания HLA- антигенов	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1-A2	57	7,17	7	14,29	2,40	2,27	0,08		>0,05
A1-A3	41	5,16	2	4,08	0,00	0,96			>0,05
A1-A9(24)	30	3,77	2	4,08	0,08	1,32			>0,05
A2-A3	79	9,94	3	6,12	0,39	0,68		0,03	>0,05
A2-A9(24)	56	7,04	2	4,08	0,26	0,69		0,02	>0,05
A2-A11	23	2,89	1	2,04	0,01	1,02			>0,05
A3-A9(24)	40	5,03	4	8,16	0,39	1,85			>0,05
A9-A10	21	2,64	1	2,04	0,04	1,11			>0,05

Таблица 20 – Особенности распределения внутрилокусных сочетаний HLA-IB класса у больных с пузырьными дерматозами

Сочетания HLA-антигенов	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=35)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
B7-B8	17	2,14	1	2,04	0,26	1,38			>0,05
B7-B12	18	2,26	1	2,04	0,16	1,30			>0,05
B7-B35	31	3,90	1	2,04	0,08	0,75		0,01	>0,05
B12-B18	14	1,76	0	0,00	0,13	0,54			>0,05
B12-B35	14	1,76	2	4,08	0,38	2,84	0,03		>0,05

Анализ информации, отображенной в Таблицах 20, 21, дает представление об отсутствии корреляции между внутрилокусными сочетаниями антигенов HLA-IA, B и пузырьными дерматозами.

Напротив, межлокусные гаплотипические сочетания HLA-A-B продемонстрировали 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 21).

Таким образом, результаты, представленные в настоящем разделе работы, позволяют констатировать наличие ассоциативной связи пузырьных дерматозов с антигенами HLA класса I, что подтверждает генетическую детерминированность изучаемой группы заболеваний.

Таблица 21 – 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

3.5. 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 22.

Таблица 22 – 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

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 (Таблица 23). 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 23 – Частота встречаемости HLA-II DRB1* в общей группе больных с пузырьными 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
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; $p<0,05$). Стоит отметить, что 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. Помимо этого, 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 24).

Таблица 24 – 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 42).

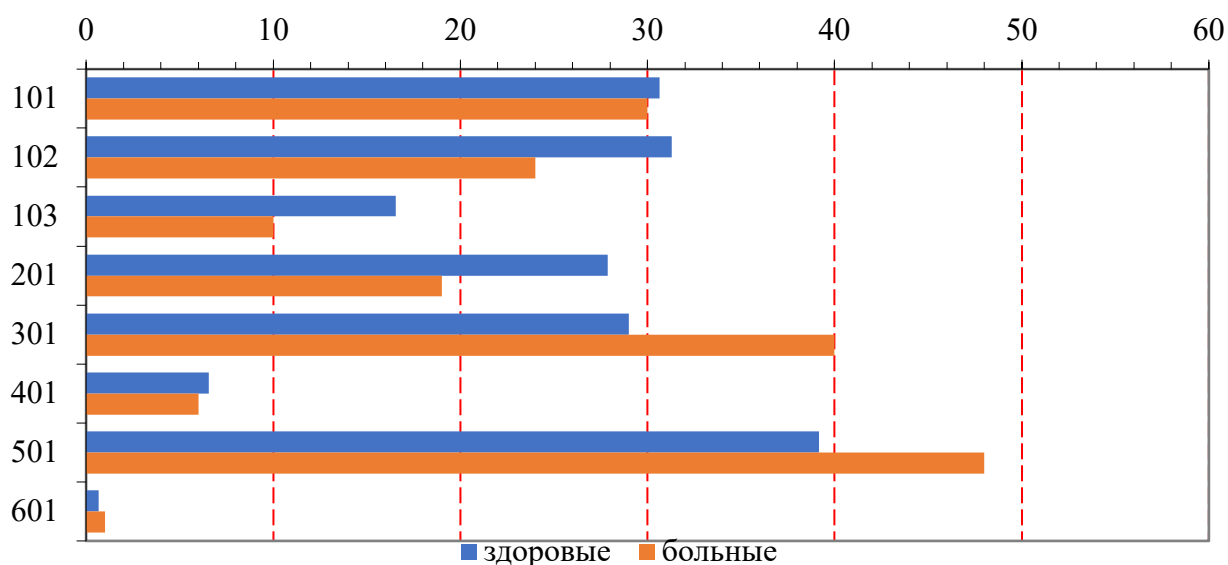


Рисунок 42 – Частота встречаемости HLA-II DQA1* в общей группе больных с пузырьными дерматозами

Распределение ассоциации частоты встречаемости генов гистосовместимости DRB1*, DQB1*, DQA1* в группе мужчин с пузырьными дерматозами (ВП, ДСП, БП) представлено на Рисунке 43.

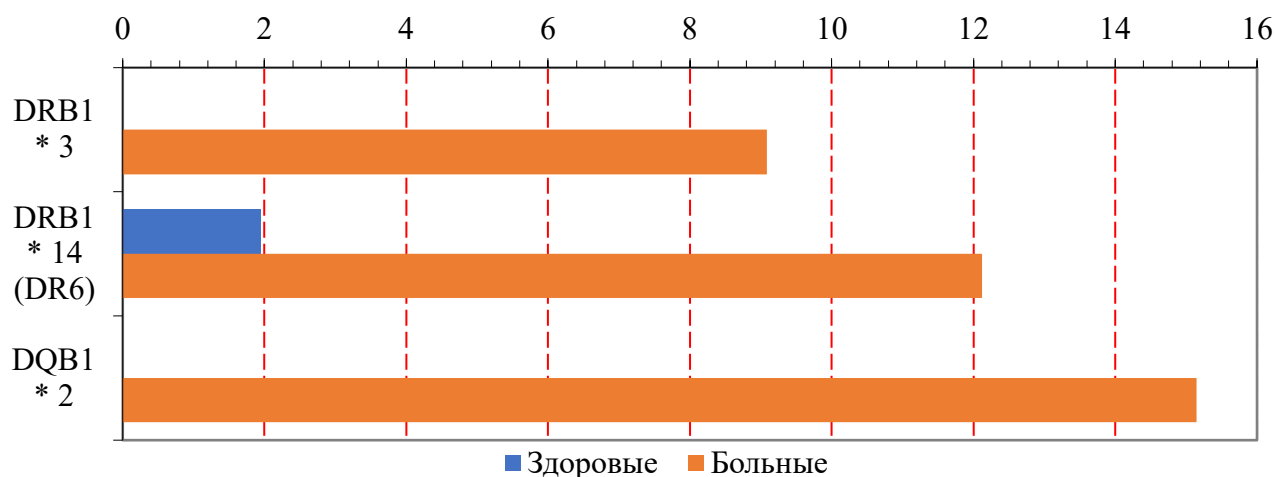


Рисунок 43 – Частота встречаемости генов гистосовместимости HLA-II в группе мужчин с пузырьными дерматозами

Ген гистосовместимости DRB1*3 значительно преобладал у больных мужчин, по сравнению со здоровыми (9,09% у больных против 0% в контрольной группе, $\chi^2=5,82$; RR=23,82; p=0,01). Кроме того, определена корреляция с геном гистосовместимости DRB1*14(DR6) – 1,94% в контрольной группе против 12,12% среди больных ($\chi^2=3,96$; RR=6,21; p=0,03). Согласно показателю относительного риска RR, вероятность развития пузырьных дерматозов у мужчин-обладателей гена DRB1*3 или DRB1*14 повышается в 23,7 и 6,2 раза соответственно по сравнению с лицами, не имеющими данных антигенов в своем генотипе. А у мужчин-носителей гена DQB1*02 такая вероятность повышается почти в 40 раз ($\chi^2=12,21$; RR=39,95; p=0,01). Ассоциативной связи между пузырьными дерматозами с генами гистосовместимости DQA1* в группе мужчин не выявлено.

В женской группе возникновение пузырьного дерматоза (ВП, ДСП, БП) ассоциировалось с наличием аллелей DRB1*3 (11,76% против 0% в контрольной группе, $\chi^2=10,21$, RR=29,1; p<0,001), DRB1*4 (35,29% против 20,39%, $\chi^2=3,96$; RR=2,11; p<0,05), а также DRB1*14 (11,76% против 1,94%, $\chi^2=5,51$; RR=5,70;

$p < 0,05$) и DRB1*16 (13,24% против 1,94%, $\chi^2=6,90$; RR=6,5; $p < 0,01$). Вероятность развития пузырьных дерматозов у женщин-обладателей генов DRB1*14 или DRB1*16 повышается в 5,7 и 6,5 раз соответственно по сравнению с лицами, не имеющими названных генов в своем генотипе. Напротив, не зарегистрировано ни одного больного с наличием аллели DRB1*17 (0% против 14,56% в контрольной группе, $p < 0,01$), а также определялась статистически значимая протективная корреляция между наличием генов гистосовместимости DRB1*7 (13,24% против 30,10%, $\chi^2=5,59$; RR=0,37; $p < 0,05$), DRB1*15 (10,29% против 36,89%, $\chi^2=13,61$; RR=0,21; $p < 0,001$) и формированием пузырьных дерматозов. т. е. можно полагать, что данные аллели обладают определенными превентивными свойствами по отношению к формированию ряда пузырьных дерматозов у женщин (ВП, ДСП, БП).

Необходимо отметить, что не было выявлено корреляции между аллелями HLA-DQA1* и формированием пузырьных дерматозов у обследованных женщин.

Напротив, применительно к аллелям HLA-DQB1* отмечена положительная ассоциация генов гистосовместимости DQB1*502-4 (14,93% против 3,88% у здоровых, $\chi^2=5,17$; RR=4,04; $p < 0,05$), DQB1*503 (10,45% против 0,97% у здоровых, $\chi^2=6,15$; RR=8,47; $p < 0,01$) и DQB1*02 (8,96% против 0% у здоровых, $\chi^2=7,11$; RR=23,35; $p < 0,01$). Таким образом, у женщин-носителей аллелей DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность возникновения пузырьных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается в 4,0; 8,5 и 21,9 раз соответственно. Кроме того, определена протективная корреляция между наличием генов гистосовместимости DQB1*201 (13,43% против 29,13%, $\chi^2=4,80$; RR=0,39; $p < 0,05$), DQB1*303 (7,46% против 23,30%, $\chi^2=6,12$; RR=0,29; $p < 0,05$) и DQB1*602-8 (20,90% против 37,86%, $\chi^2=4,69$; RR=0,44; $p < 0,05$). Ассоциативной связи между пузырьными дерматозами с генами гистосовместимости DQA1* в группе женщин не выявлено (Рисунок 44).

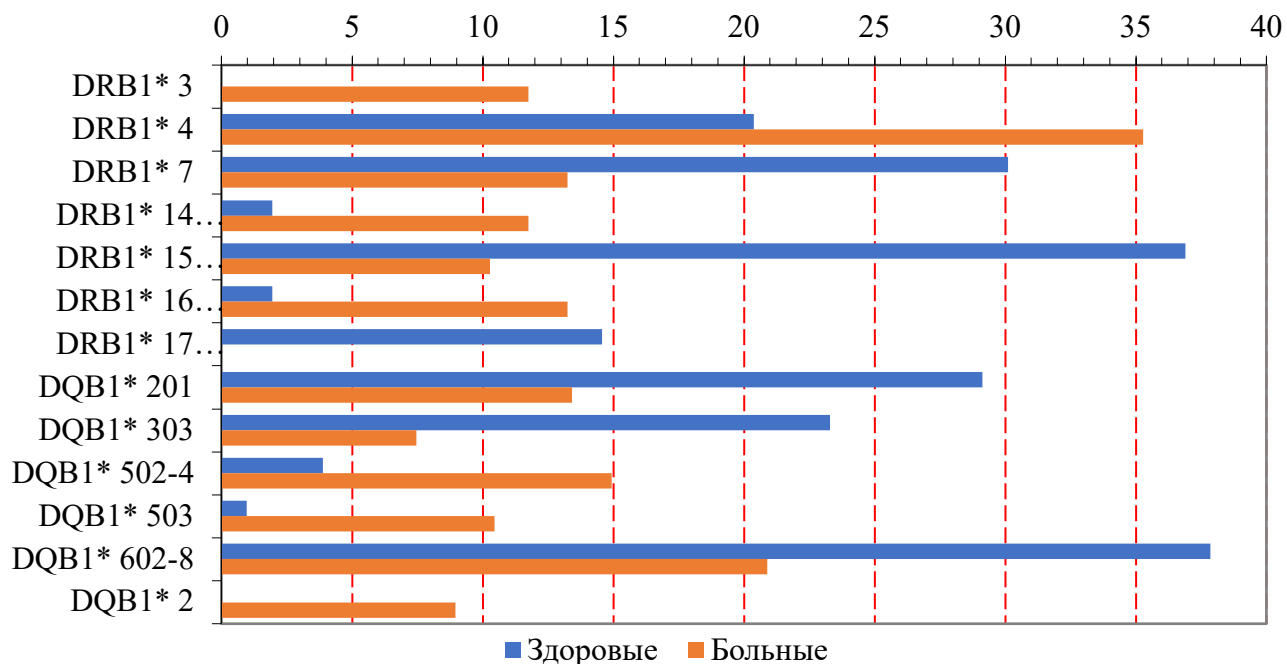


Рисунок 44 – Характер распределения HLA-II у женщин с пузырьными дерматозами

Характер распределения генов системы HLA II класса у больных с пузырьными дерматозами в зависимости от уровня расположения пузырей представлен в Таблицах 25, 26.

Таблица 25 – Характер распределения HLA-генов класса II в группе больных с интраэпидермальным расположением пузырей

HLA гены	Частота встречаемости								
	Контрольная группа		Больные		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*	103	100	73	100					
3	0	0	7	9,59	7,93	23,35	0,09		<0,01
4	21	20,39	27	36,99	5,13	2,27	0,21		<0,05
14 (DR6)	2	1,94	11	15,07	8,93	7,47	0,13		<0,01
15 (DR2)	38	36,89	10	13,7	10,45	0,28		0,26	<0,01
16 (DR2)	2	1,94	10	13,7	7,54	6,71	0,12		<0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0	9,83	0,04		0	<0,001
DQB1*	103	100	73	100					
201	30	29,13	7	9,59	8,68	0,27		0,20	
303	24	23,3	5	6,85	7,25	0,26		0,16	<0,01
0502-4	4	3,88	11	15,07	5,50	4,07	0,11		<0,05
503	1	0,97	10	13,7	9,74	11,30	0,13		<0,001
02	0	0	10	13,7	12,51	34,23	0,13		<0,001

В соответствии с информацией, отображенной в Таблице 25, были получены данные о наличии ассоциативной связи между интраэпидермальным расположением пузырей при ВП и ДСП и генами DRB1*3 (9,59% против 0% в группе контроля, $\chi^2=7,93$; RR=23,35; $p<0,01$), DRB1*4 (36,99% против 20,39%, $\chi^2=5,13$; RR=2,27; $p<0,05$), DRB1*14 (15,07% против 1,94%, $\chi^2=8,93$; RR=7,47; $p<0,01$), DRB1*16 (13,70% против 1,94%, $\chi^2=7,54$; RR=6,71; $p<0,01$). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*3; DRB1*4; DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышается в 23,3; в 2,3; в 7,5; в 6,7 раз соответственно. Также была выявлена протективная роль в формировании интраэпидермальных пузырных дерматозов для пациентов-носителей генов DRB1*15 ($\chi^2=10,45$; RR=0,28; $p<0,01$) и DRB1*17 ($\chi^2=9,83$; RR=0,04; $p<0,001$).

Что касается локуса HLA-DQB1* была выявлена положительная ассоциация интраэпидермальных пузырных дерматозов и генов DQB1*0502-4 (15,07% против 3,88% в группе контроля, $\chi^2=5,50$; RR=11,30; $p<0,05$); DQB1*503 (13,70% против 0,97%, $\chi^2=9,74$; RR=34,23; $p<0,001$) и DQB1*02 (13,70% против 0%, $\chi^2=12,51$; RR=23,35; $p<0,001$). Вероятность появления интраэпидермальных пузырных дерматозов у носителей этих аллелей повышается в 4,1; 11,3; и в 12,5 раз соответственно. Отрицательная ассоциативная связь выявлена с генами DQB1*201 (9,59% против 29,13%, $\chi^2=8,68$; RR=0,27; $p<0,01$) и DQB1*303 (6,85% против 23,30%, $\chi^2=7,24$; RR=0,26; $p<0,01$).

Не было выявлено достоверной ассоциации между интраэпидермальными пузырными дерматозами и генами гистосовместимости HLA-DQA1*.

Как отображено в Таблице 26, была найдена ассоциативная связь между субэпидермальным расположением пузырей при ВП и геном гистосовместимости DRB1*3 (14,29% против 0% в группе контроля, $\chi^2=10,74$; RR=38,02; $p<0,01$). У носителей данного гена вероятность развития субэпидермального расположения пузырей повышается в 38 раз. Отмечена протективная роль DRB1*15 (10,71% против 36,89% в группе контроля, $\chi^2=5,85$; RR=0,23; $p=0,01$) и DRB1*17 (0% против 14,56%, $\chi^2=3,28$; RR=0,10; $p<0,05$).

Таблица 26 – Характер распределения HLA-генов класса II в группе больных с субэпидермальным расположением пузырей

HLA гены	Частота встречаемости								
	Контрольная группа		Больные		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*	115	100	28	100					
3	0	0,00	4	14,29	10,74	38,02	0,14		<0,01
15 (DR2)	38	36,89	3	10,71	5,85	0,23		0,26	0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	3,28	0,10		0,00	<0,05
DQA1*	610	100	27	100					
0103	101	16,56	0	0,00	4,14	0,09		0,00	0,01
DQB1*	103	100	27	100					
301	32	31,07	16	59,26	6,14	3,16	0,41		<0,05
304	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		<0,05
602-8	39	37,86	2	7,41	7,83	0,16		0,28	<0,01
402	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		<0,05

Применительно к локусу HLA-DQB1* ассоциативная связь субэпидермальных пузырных дерматозов была не столь заметно выражена, но все же имеет место быть: DQB1*301 (59,26% против 31,07% в группе контроля, $\chi^2=6,14$; RR=3,16; $p<0,05$); DQB1*304 (7,41% против 0%, $\chi^2=3,63$; RR=20,29; $p<0,05$) и DQB1*402 (7,41% против 0%, $\chi^2=3,63$; RR=20,29; $p<0,05$). Напротив, протективная роль DQB1*602-8 достаточно значительна (7,41% против 37,86% в группе контроля, $\chi^2=7,83$; RR=0,16; $p<0,01$).

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0103 (0% против 16,56% в группе контроля, $\chi^2=4,14$; RR=0,09; $p=0,01$) продемонстрировал превентивную роль в плане ассоциации с субэпидермальным расположением пузырей при пузырных дерматозах.

При анализе ассоциативных связей генов гистосовместимости HLA-II с различными нозологиями группы пузырных дерматозов обнаружены нижеприведенные ассоциации (Таблицы 27–29).

Таблица 27 – Характер распределения HLA-генов класса II в группе больных с ВП

HLA гены	Частота встречаемости								
	Контрольная группа		Больные		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*	103	100	49	100					
3	0	0,00	4	8,16	5,74	20,47	0,078		0,01
4	21	20,39	25	51,02	13,35	3,99	0,38		<0,001
14 (DR6)	2	1,94	11	22,45	15,33	12,13	0,21		<0,001
15 (DR2)	38	36,89	7	14,29	7,09	0,30		0,25	<0,01
16 (DR2)	2	1,94	8	16,33	8,96	8,32	0,14		<0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	6,37	0,06		0,00	<0,01
DQA1*	610	100	49	100					
0201	170	27,87	6	12,24	4,89	0,39		0,16	<0,05
0301	177	29,02	25	51,02	9,32	2,54	0,31		<0,01
DQB1*	103	100	49	100					
201	30	29,13	3	6,12	9,03	0,18		0,22	0,001
302	20	19,42	22	44,90	9,54	3,33	0,31		<0,01
303	24	23,30	2	4,08	7,35	0,17		0,17	<0,01

Выявлена ассоциативная связь между ВП и генами гистосовместимости DRB1*3 (8,16% против 0% в группе контроля, $\chi^2=5,74$; RR=20,47; p=0,01), DRB1*4 (51,02% против 20,39%, $\chi^2=13,35$; RR=3,39; p<0,001), DRB1*14 (22,45% против 1,94%, $\chi^2=11,33$; RR=12,13; p<0,001), DRB1*16 (16,33% против 1,94%, $\chi^2=8,96$; RR=8,12; p<0,01). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*3; DRB1*4; DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появления ВП повышается в 20,5; в 4,0; в 12,13 и в 8,3 раз соответственно. Схожие данные были получены у других российских авторов. Выявлена протективная роль в формировании ВП у пациентов-носителей генов DRB1*17 (0% против 14,56% у группы контроля, $\chi^2=6,37$; RR=0,06; p<0,01) и DRB1*15 ($\chi^2=7,09$; RR=0,30; p<0,01).

Ген HLA-DQB1*302 показал положительную ассоциативную связь с ВП (44,90% против 19,42% в группе контроля, $\chi^2=9,54$; RR=3,33; p<0,01). Обращает на себя внимание протективная роль генов DQB1*201 (6,12% против 29,13%, $\chi^2=9,03$; RR=0,18; p=0,001) и DQB1*303 (4,08% против 23,30%, $\chi^2=7,35$; RR=0,17; p<0,01).

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0201 (12,24% у больных против 27,87% в группе контроля, $\chi^2=4,89$; RR=0,39; p<0,05) продемонстрировал превентивную

роль в плане ассоциации с ВП, а ген HLA-DQA1*0301 – ассоциативную связь (51,02% против 29,02%, $\chi^2=9,32$; RR=2,54; $p<0,01$).

Показатели, представленные в Таблице 28, демонстрируют ассоциативную связь между ДСП и генами гистосовместимости DRB1*3 (12,50% против 0% в группе контроля, $\chi^2=8,32$; RR=33,69; $p<0,01$) и DRB1*13 (41,67% против 13,59%, $\chi^2=8,26$; RR=4,47; $p<0,01$), тогда как ген DRB1*15 (12,50% против 36,89%, $\chi^2=4,24$; RR=0,28; $p<0,05$) осуществляет протективную роль.

Таблица 28 – Характер распределения HLA-генов класса II в группе больных с ДСП

HLA гены	Частота встречаемости								
	Контрольная группа		Больные		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*	103	100	24	100					
3	0	0,00	3	12,50	8,32	33,70	0,12		<0,01
13 (DR6)	14	13,59	10	41,67	8,26	4,47	0,32		<0,01
15 (DR2)	38	36,89	3	12,50	4,24	0,28		0,25	<0,05
DQB1*	103	100	24	100					
02	0	0,00	5	20,83	17,17	58,39	0,21		<0,001

Ген HLA-DQB1*02 имеет ассоциативную связь с ДСП (20,83% против 0% в группе контроля, $\chi^2=17,17$; RR=58,39; $p<0,001$). Вероятность развития ДСП у носителя данного гена повышен более чем в 58 раз.

Ассоциативной связи между ДСП и генами гистосовместимости DQA1* выявлено не было.

Как следует из данных, представленных на Рисунке 45, выявлена ассоциативная связь между ВП и геном гистосовместимости DRB1*3 (10,71% против 36,89% в группе контроля, $\chi^2=10,74$; RR=38,02; $p<0,01$). У носителя данного гена вероятность развития ВП повышается более чем в 38 раз. Напротив, гены DRB1*15 (10,71% против 36,89% в группе контроля, $\chi^2=5,85$; RR=0,23; $p=0,01$) и DRB1*17 (0% против 14,56%, $\chi^2=3,28$; RR=0,10; $p<0,05$) показали отрицательную ассоциативную связь.

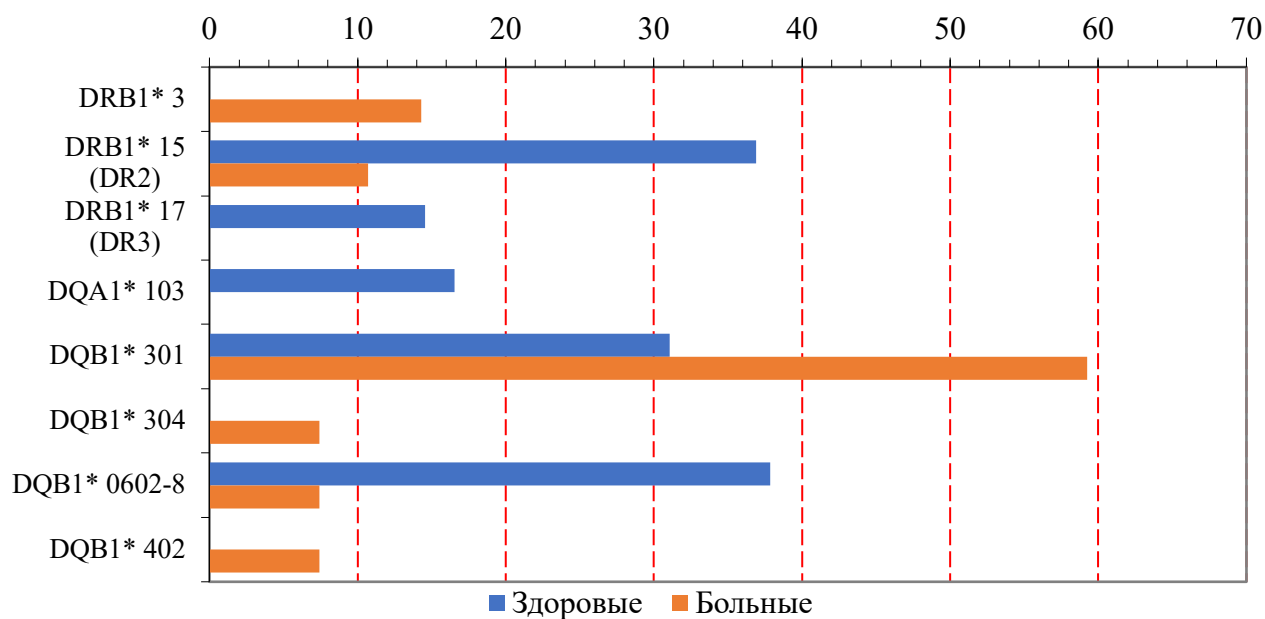


Рисунок 45 – Характер распределения HLA-генов класса II в группе больных с БП

Гены HLA-DQB1*301 (59,26% против 31,07% в группе контроля, $\chi^2=6,14$; RR=3,16; p=0,01), DQB1*304 (7,41% против 0%, $\chi^2=3,63$; RR=20,29; p<0,05) и DQB1*402 (7,41% против 0%, $\chi^2=3,63$; RR 20,29; p<0,05) имеют ассоциативную связь с БП. Ген DQB1*602-8 (7,41% против 37,86%, $\chi^2=7,83$; RR=0,16; p<0,01) играет роль протектора.

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0103 (0% против 16,56% в группе контроля, $\chi^2=4,14$; RR=0,09; p=0,01) демонстрирует протективное значение в ассоциации с БП.

Полученные и описанные выше ассоциации HLA-II с пузырьными дерматозами объединены в Таблице 29.

Таблица 29 – Характер распределения HLA-II по всем исследуемым группам больных с пузырьными 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
Интраэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3	23,35	<0,01	DRB1*15	<0,01
	DRB1*4	2,27	<0,05	DRB1*17	<0,001
	DRB1*14	7,47	<0,01		
	DRB1*16	6,71	<0,01		
	DQB1*0502-4	11,30	<0,001	DQB1*201	<0,01
	DQB1*503	34,23	<0,001	DQB1*303	<0,05
	DQB1*02	23,35	<0,01		

Продолжение Таблицы 29

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		

ГЛАВА 4. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗОВ (3 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

4.1. 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-В-клеток до стадии преплазматических клеток [268]. Вследствие этого процесса происходит истощение пула В-клеток в результате цитотоксичности и апоптоза [268]. Начиная с 2001 года, появились публикации в иностранных рецензируемых источниках о серии случаев успешной терапии пациентов с ВП с применением ритуксимаба [60, 114, 163, 268]. В настоящее время ритуксимаб применяется в протоколах ведения пациентов с ВП в ряде стран и регламентирован европейскими рекомендациями в качестве стандартного лечения рефрактерных случаев пузырчатки [41, 143].

Европейские клинические рекомендации от 2020 г. регламентируют применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба 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 $\leq 15,23$ 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% BSA, 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 [53]. В японском многоцентровом рандомизированном исследовании 2023 года, направленном на изучение эффективности и безопасности

ритуксимаба у пациентов с аутоиммунными пузырьными дерматозами, торпидными к проводимой терапии кортикостероидами, также было выявлено, что ритуксимаб снизил активность заболевания и уменьшил требуемую дозу кортикостероидами вплоть до полной ремиссии и отказа от поддерживающей терапии ГКС [242].

Нами было пролечено 8 пациентов с ВП, с индексом PDAI от 12 до 45, индексом качества жизни DLQI от 12 до 25, суточной дозой получаемого преднизолона от 20 до 80 мг/сутки, без изменения дозы принимаемого препарата в течение 14 дней до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб и с неизменным за данный период уровнем индекса PDAI. 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 ритуксимабом 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.

Пациенты начинали терапию 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. В среднем, на фоне

проводимой терапии полный регресс высыпаний с формированием очагов стойкой гиперпигментации отмечался через 30–40 дней.

В результате проведенной терапии у всех 8 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 отметилась 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, отметилась повышение печеночных трансаминаз и гипергликемия (АЛТ до 91 Ед/л, АСТ 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 ритуксимабом 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 генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб 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 46 и 47.



Рисунок 46 – Клиническая картина ВП до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб



Рисунок 47 – Эпителизация пораженных участков кожи, спустя месяц от начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб

4.2. Подходы к терапии пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой

4.2.1. Опыт внутрикожного применения ботулотоксина для лечения доброкачественной семейной пузырчатки

Несмотря на то, что распространенность ДСП по данным некоторых авторов составляет 1:50 000 [132], ряд таких особенностей, как дебют в подростковом возрасте, яркая клиническая картина, нередко торпидная к проводимой терапии, частые рецидивы или непрерывно-рецидивирующее течение, сопровождающееся выраженной субъективной симптоматикой, значительное ухудшение качества жизни пациентов, повышенный риск формирования плоскоклеточного рака кожи, делают заболевание актуальной проблемой, требующей новых подходов к лечению. Отсутствие единой патогенетической концепции, превалирование тяжело протекающих форм и хроническое течение, нередко резистентное к проводимой терапии, послужило основой для данного исследования.

Традиционная терапия ДСП основана на применении системной и топической терапии ГКС, цитостатиками, антибактериальными препаратами, дапсоном и топическим введением ботулотоксина. Ни один из перечисленных методов терапии не дает стойкой ремиссии, кроме того, обладает множеством побочных эффектов.

Наш опыт применения внутрикожных инъекций ботулотоксина при ДСП продемонстрировал сомнительное улучшение клинической картины в пораженных участках. В то же время процесс распространялся на ранее непораженные участки кожных покровов (Рисунки 48–50).



Рисунок 48 – Поражение аксиллярных областей у пациента с ДСП до лечения ботулотоксином



Рисунок 49 – Тот же пациент через 14 дней после внутрикожного введения 50 ЕД ботулотоксина в каждую аксиллярную область. Незначительное уменьшение воспалительной реакции



Рисунок 50 – 45 дней после терапии ботулотоксином: распространение процесса на грудь при сомнительном улучшении в аксиллярных областях

4.2.2. Применение апремиласта в терапии доброкачественной семейной пузырчатки

Имеющиеся сообщения о высокой эффективности и пролонгировании межрецидивного периода ДСП при применении препарата апремиласт декларируют развитие эффекта от применения препарата через месяц от начала терапии [44]. В нашем исследовании мы опробовали методику применения апремиласта off label в течение 3-х месяцев по 30 мг 2 р/сут на пациентке 29 лет, но результативность не получили. Напротив, появились свежие очаги на груди (Рисунки 51 и 52).



Рисунок 51 – Пациентка 29 лет с ДСП, до лечения апремиластом



Рисунок 52 – Та же пациентка, спустя 3 месяца терапии апремиластом

4.2.3. Альтернативные методики терапии доброкачественной семейной пузырчатки

В настоящее время имеется немалое количество публикаций, предлагающих альтернативные методики лечения ДСП, не получившие должной доказательной базы, однако приведенные в описанных исследованиях. К таким методикам относят местное применение кальципотриола, налтрексона, апремиласта и физиотерапевтических процедур (узкополосная УФБ-терапия, лазерная абляция, дермабразия, СО₂-лазер, фотодинамическая терапия) [63, 66, 87, 113, 133, 135, 225, 229, 266].

Наши многолетние наблюдения показывают явный раздражающий эффект при местном применении кальципотриола у пациентов с ДСП, плохую переносимость пациентами. По нашему мнению, препарат подходит лишь в качестве поддерживающей терапии при разрешившемся процессе.

S. Cao et al. опубликовали в 2018 году данные о высокой эффективности препарата налтрексон в дозировке от 1,5 до 4,5 мг/сут [84, 165, 211]. По данным этого описательного исследования, в низких дозах налтрексон проявляет парадоксальные свойства, включая противовоспалительное и обезболивающее. Препарат в низких дозах проявляет частичную блокаду μ -опиоидных рецепторов, вызывая системный анальгетический эффект. Кроме того, опиоидные рецепторы присутствуют в кератиноцитах и участвуют в процессе регенерации. Можно предположить, что действие на μ -опиоидные рецепторы кератиноцитов в базальном слое эпидермиса вызывает усиление клеточной адгезии и заживление кожных поражений, наблюдаемых у пациентов с ДСП. На территории России препарат налтрексон выпускается только в дозировке 50 мг в капсулах. В этой связи, а также по причине отсутствия в инструкции по применению препарата показаний к терапии налтрексоном ДСП, применить данный препарат у наших пациентов не удалось.

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

Известно, что IgE-опосредованные патогенетические механизмы способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов и стимулируют Th2-иммунитет, что играет ведущую роль в создании защиты от многих заболеваний. Не так давно было доказано, что аутоантитела IgE участвуют в аутоиммунных реакциях. Такие аутоиммунные реакции включают прямое повреждение тканей, активацию и миграцию базофилов в лимфатические узлы и индукцию интерфероновых реакций 1 типа [132].

Исходя из того, что в основе ДСП лежат множественные патологические механизмы, не всегда возможно найти основной фактор, вызывающий заболевание. У пациентов с ДСП нами были выявлены достоверно высокие уровни общего IgE в сыворотке крови, коррелирующие со степенью тяжести патологического процесса. Лечение генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб, нацеленным на FcεRI IgE, может быть многообещающим подходом к контролю данного заболевания. Имеются данные об эффективности генно-инженерного биологического препарата омализумаб при БП, связанном с наличием аутореактивных IgE-антител. В последнее время рассматривается гипотеза, что аллерген может не потребоваться для некоторых IgE-опосредованных аллергических реакций (например, имеет место конформация домена Fv на тучных клетках или прямой контакт комплекса IgE–FcRI друг с другом), точные механизмы регуляции уровня IgE неясны. В этих сложных процессах наиболее важную роль отводят транскрипционным факторам, которые активируют или ингибируют ген IgE, а также цитокинам Th1- и Th2-лимфоцитов [32, 137]. В настоящее время перед исследователями ДСП стоят следующие задачи:

1. Улучшение результатов лечения больных ДСП при тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении заболевания, торпидном к ранее проводимой традиционной терапии.
2. Сокращение сроков нетрудоспособности больных.
3. Отмена системной терапии кортикостероидами, антибиотиками, иммуносупрессантами и предотвращение связанных с их применением побочных эффектов.
4. Достижение длительной ремиссии.
5. Устранение эстетических дефектов.
6. Улучшение качества жизни пациентов.

Генно-инженерный биологический препарат омализумаб продемонстрировал хороший терапевтический эффект при идиопатической крапивнице и бронхиальной астме, рефрактерных к стандартному лечению. Препарат имеет благоприятный профиль польза-риск. Это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, которое связывается с IgE-специфическими эпитопами в пределах области C3 (FcεRI-связывающей) молекулы IgE, таким образом происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. Получают омализумаб по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Омализумаб – лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Активное вещество – омализумаб 150 мг, а также вспомогательные вещества: сахароза, 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.

Из пациентов с ДСП Гужеро-Хейли-Хейли были отобраны 5 добровольцев (3 мужчин и 2 женщин) в возрасте 42,3 года в период обострения заболевания для получения экспериментального лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб. Диагноз был верифицирован клинически, подтвержден

гистологически. Средняя продолжительность заболевания составила 11,5 лет. Уровень IgE у отобранных пациентов составил от 364,4 до 583,4 МЕ/мл; среднее значение PDAI 23,05; DLQI 16.

Критерии включения:

- пациенты с торпидной к ранее проводимой системной и топической терапии (ГКС и антибиотики) ДСП;
- поражение ≥ 3 анатомических зон в стадию обострения;
- значение общего IgE до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб > 150 МЕ/мл;
- значение PDAI до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб ≥ 11 , DLQI ≥ 11 .

Критерии невключения:

- пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию ГКС или иммунодепрессантами;
- непереносимость генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе;
- декомпенсированные сопутствующие заболевания внутренних органов;
- перенесенные тяжелые инфекционные заболевания или диагностированные злокачественные новообразования в течение года до начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб.

Способ лечения ДСП, предложенный нами, включает подкожное введение пациенту дозы 300 мг омализумаба в течение недели 0, 4; 8; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 42 (Патент на изобретение № 2829252, заявл. 07.08.2023; опубл. 13.05.2024)[35].

Осуществление способа лечения показано на следующих примерах.

Пример 1. Больной Н., 59 лет. Жалобы на болезненные, зудящие высыпания на коже подмышечных впадин, в пахово-бедренных, пахово-мошоночных складках, перианальной области. Высыпания сопровождаются резким, неприятным запахом. Анамнез: страдает ДСП 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 ягодиц. Препарат отменили, пациент применял местную терапию мазью Акридерм ГК с незначительным улучшением. В течение последнего года отметил значительное ухудшение процесса, местная терапия перестала приносить эффект. На кожных покровах вышеуказанных анатомических областей определяется полиморфизм высыпаний: выраженная гиперемия, множественные папулезные элементы, сливающиеся в бляшки до 10 см в диаметре, инфильтрация, трещины, мокнутие. Симптом «мозговых извилин» положительный. Проведено обследование, определена степень тяжести патологического процесса с помощью индекса PDAI 16 (среднетяжелое течение), DLQI – 12. Уровень общего IgE до начала терапии 254,2 МЕ/мл.

После подписания информированного добровольного согласия проведено лечение по предложенному способу: подкожное введение пациенту дозы 300 мг омализумаба в течение недели 0, 4; 8; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 42. Курс 11 инъекций. В ходе лечения на 4-й неделе монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб 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.

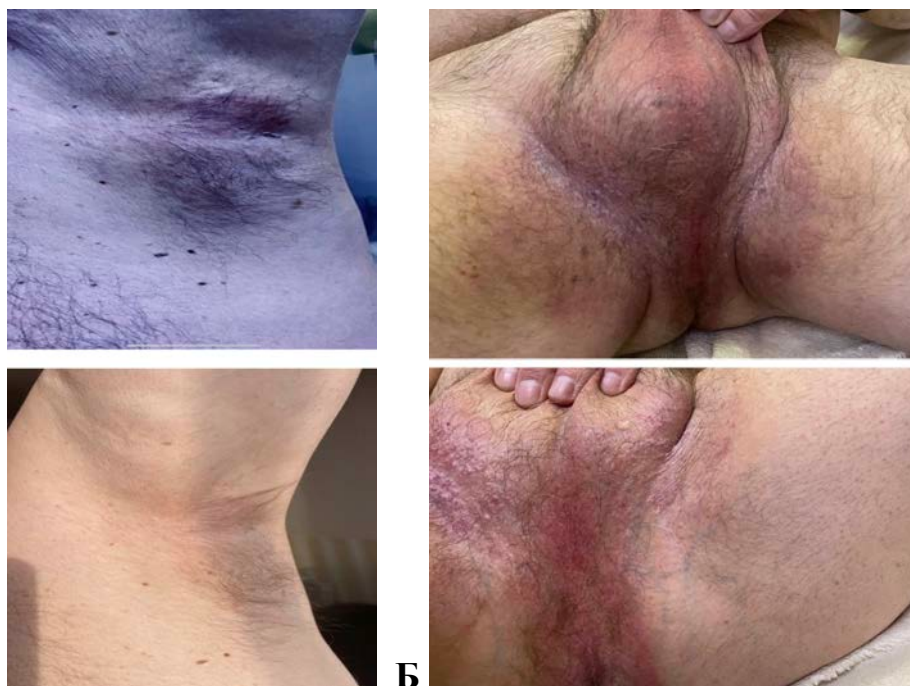
В процессе лечения у пациента производилось измерение общего IgE. На неделе 4 показатель (до инъекции омализумаба) составил 302,8 МЕ/мл; на неделе 8 был равен 387,2 МЕ/мл; на неделе 12 составил 403,1 МЕ/мл; на неделе 42 – 408,4 МЕ/мл.

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 фуруат, эконазол, гентамицин, пантенол) через день. Динамика терапии в процессе лечения и по результатам представлена на Рисунках 53–56.



А
Рисунок 53 – Клинические проявления ДСП: А – до начала терапии;
Б – 4 неделя лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб



А
Рисунок 54 – Изменение клинической картины ДСП в процессе лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб:
Б – 8 недель терапии; **Б** – 12 недель терапии



Рисунок 55 – Изменение клинической картины ДСП в процессе лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб: 32 недели терапии



Рисунок 56 – Результат через 4 месяца после окончания терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб

Пример 2. Больная К., 60 лет. Жалобы на болезненные, мокнущие высыпания на коже подмышечных впадин, в инфрамаммарных областях, в пахово-бедренных складках. Высыпания сопровождаются неприятным запахом. Анамнез: страдает ДСП в течение 37 лет с частыми рецидивами, связанными с простудными заболеваниями, физической нагрузкой, стрессами. Получала системную терапию антибиотиками (доксциклин, метронидазол), дапсоном, плазмаферез – с временным улучшением и рецидивом через несколько недель после окончания терапии. Местно применяла крем Тридерм с непродолжительным улучшением. Последние несколько лет – постоянное мокнутие, болезненность в участках высыпаний. Локальный статус на кожных покровах вышеуказанных анатомических областей представлен в виде очагов выраженной гиперемии, мокнущих папул, сливающихся в бляшки до 10 см в диаметре. В очагах умеренная инфильтрация, множественные трещины, покрытые бело-серым налетом с неприятным запахом, экссудация. По периферии очагов – вторичная гиперпигментация. Симптом «мозговых извилин» положительный. Проведено обследование, определена степень тяжести патологического процесса с помощью индекса PDAI 33 (тяжелое течение), DLQI – 21. Уровень общего IgE до начала терапии 364,4 МЕ/мл.

После подписания информированного добровольного согласия проведено лечение по предложенному способу: подкожное введение пациенту дозы 300 мг омализумаба в течение недели 0, 4; 8; 12; 16; 20; 24; 28; 32, 36. Курс 10 инъекций. В ходе лечения на 4-й неделе монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумабом отмечено значительное улучшение клинической картины: исчезла боль, экссудация, начала разрешаться гиперпигментация, PDAI снизился до 18; снижение DLQI до 9. На 8-й неделе терапии разрешение кожного процесса приостановилось PDAI 16; DLQI 7, что, по всей вероятности, было связано с перенесенным пациенткой в это время COVID-19. На 12-й неделе процесс практически полностью разрешился: эпителизовались трещины, прекратилась экссудация, бляшки редуцировались, вторичная гиперпигментация полностью

нивелировалась. Сохранялись единичные корочки и изменение рельефа кожи в области подмышечных впадин и под молочными железами. PDAI 4; DLQI 1.

В процессе лечения у пациентки производилось измерение общего IgE. На неделе 4 показатель (до инъекции омализумаба) составил 415,8 МЕ/мл; на неделе 8 был равен 492,1 МЕ/мл; на неделе 12 составил 503,8 МЕ/мл; на неделе 42 – 548,4 МЕ/мл.

Терапевтический эффект от применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб сохранялся вплоть до 32 недели терапии. На 32-й неделе возник рецидив заболевания: появилось незначительное мокнутие, единичные трещины, симптом «мозговых извилин» в подмышечных, инфрамаммарных и пахово-бедренных складках, индекс степени тяжести патологического процесса PDAI 10, индекс качества жизни DLQI 6. На 36-й неделе клиническая картина сохранялась без изменений. Было принято решение об отмене омализумаба и переводе пациентки на местную монотерапию комбинированным препаратом, содержащим в своем составе офлоксацин, метилурацил, лидокаин 2 раза в сутки.

Последующее наблюдение за пациенткой в течение 5 месяцев после окончания терапии омализумабом до недели 52 исследования показало стабильный результат, без значительных обострений процесса. На 52 неделе PDAI 7, DLQI 4. Пациентка довольна проведенным лечением. Динамика терапии в процессе лечения представлена на Рисунках 57–61.

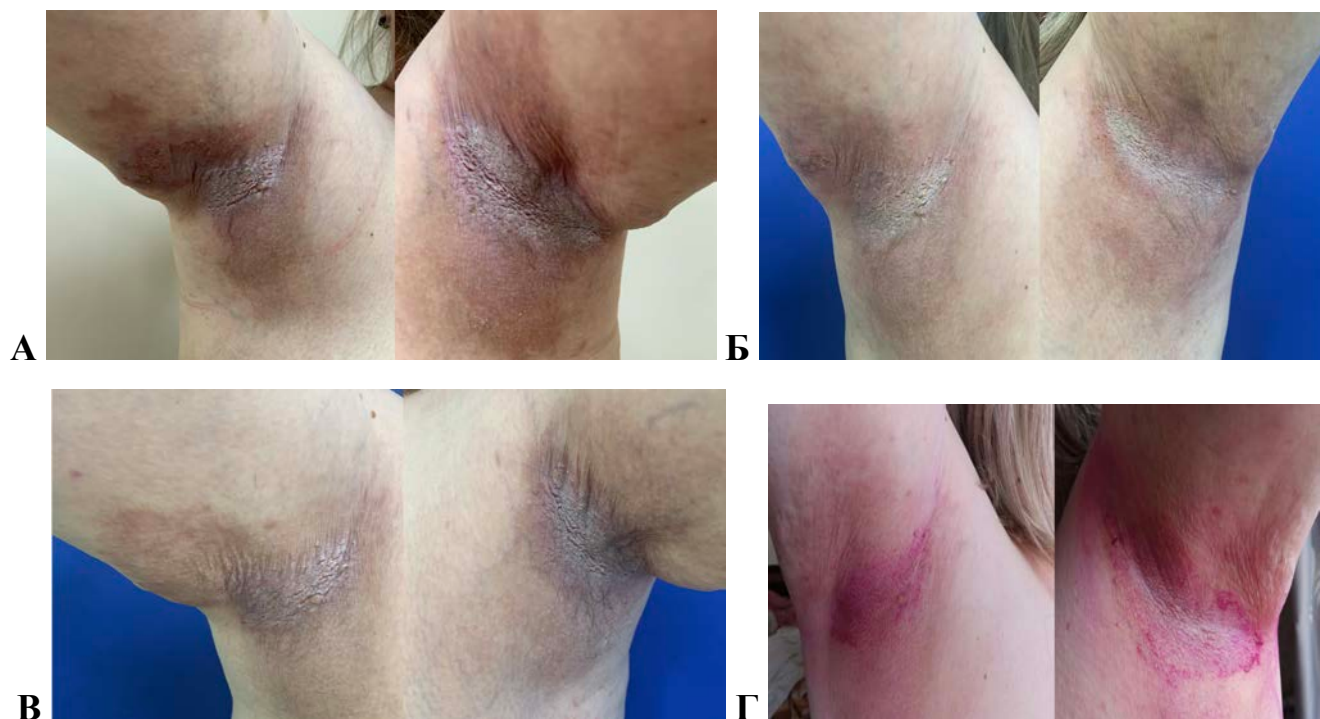


Рисунок 57 – Клиническая картина ДСП в аксиллярных областях:
 А – до начала терапии; Б – 4 недели лечения;
 В – 8 недель лечения; Г – 12 недель лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб

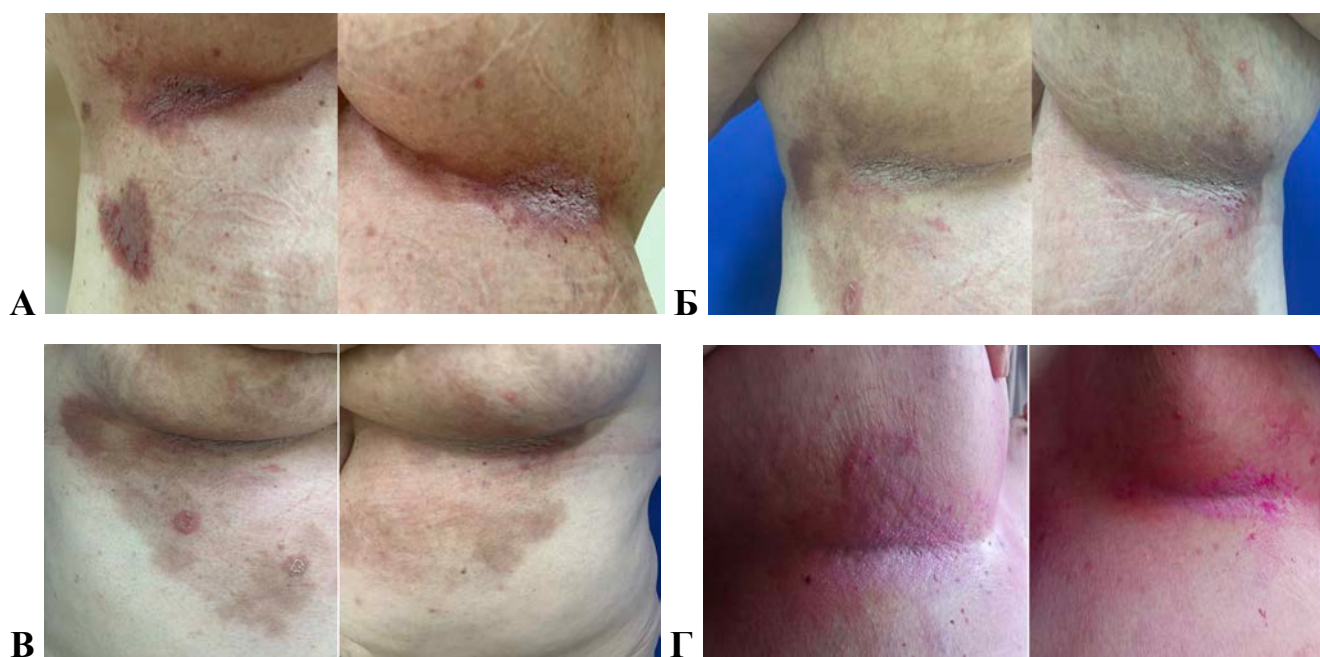


Рисунок 58 – Та же пациентка. Клиническая картина ДСП в инфрамаммарных областях: А – до начала терапии; Б – 4 недели лечения;
 В – 8 недель лечения; Г – 12 недель лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб

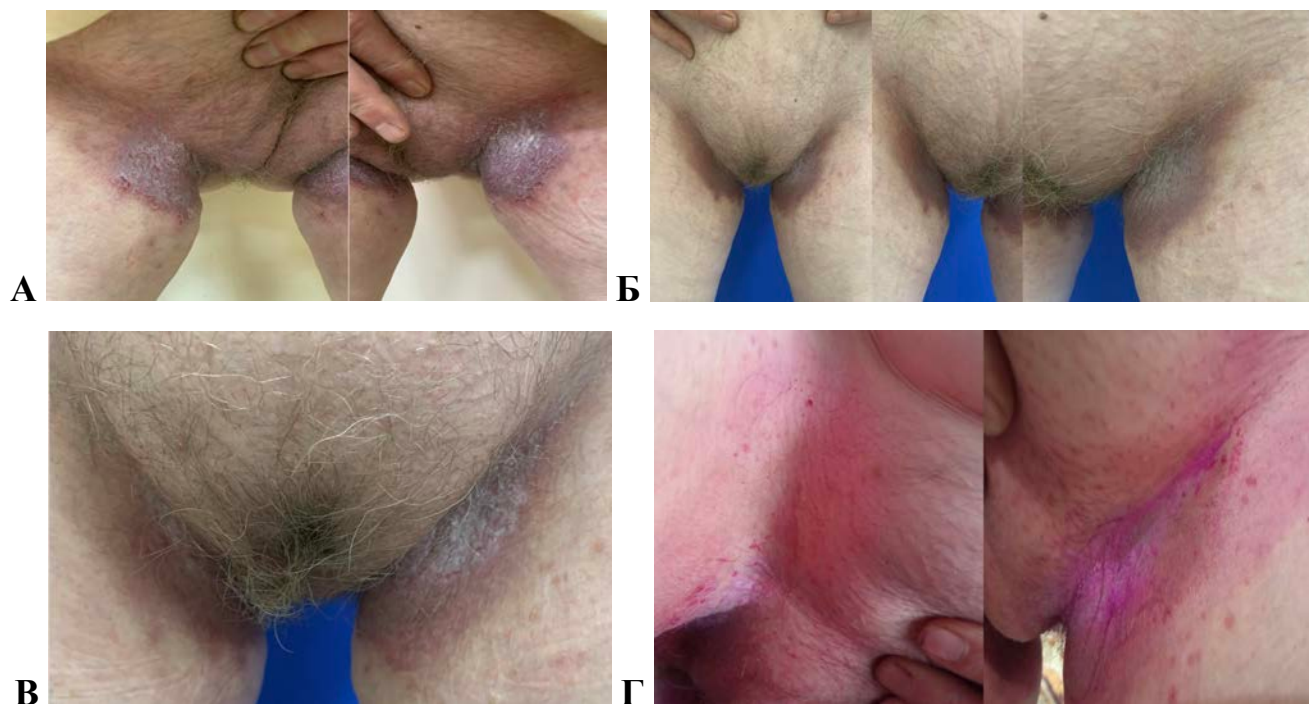


Рисунок 59 – Та же пациентка. Клиническая картина ДСП в области гениталий:
 А – до начала терапии; Б – 4 недели лечения;
 В – 8 недель лечения; Г – 12 недель лечения генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб



Рисунок 60 – Обострение процесса на 32-й неделе монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб



Рисунок 61 – Та же пациентка, спустя 5 месяцев после окончания терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб

Омализумаб увеличивает общий уровень IgE, снижая при этом уровень свободного IgE более чем на 95% [82, 297]. Повышение уровня общего IgE в целом можно объяснить удлинением периода полувыведения IgE, имеющего период полувыведения 2–3 дня, за счет связывания с омализумабом структуры IgG1, период полувыведения которого составляет 26 дней [32]. Известно, что повышение уровня общего IgE продолжается более одного года после прекращения лечения.

Омализумаб может быть использован для лечения ДСП. Препарат 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 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 $5,2 \pm 0,81$. У одной пациентки развилась тахифилаксия (привыкание) на неделе 32 монотерапии омализумабом, в результате чего было зарегистрировано обострение патологического кожного процесса, что отобразилось в повышении PDAI до 10 (до начала терапии PDAI 33; на неделе 12 PDAI 4) и DLQI до 6 (до начала терапии DLQI 21; на неделе 12 DLQI 1). Использование данного препарата позволяет сократить количество рецидивов, устранить необходимость применения системных и топических антибиотиков, ГКС, иммуносупрессоров, продлить ремиссию и принципиально улучшить качество жизни пациентов.

Заявленная методика терапии ДСП позволяет значительно улучшить результаты лечения больных ДСП при тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении заболевания, торпидном к ранее проводимой традиционной терапии системными антибиотиками и ГКС, достичь длительную ремиссию и принципиально улучшить качество жизни пациентов.

Способ полностью готов к применению в амбулаторных условиях, имеет важное социально-экономическое значение с точки зрения сокращения сроков нетрудоспособности больных, профилактики осложнений, связанных с присоединением вторичной инфекции.

4.3. Витамин D как адъювантная терапия при пузырьных дерматозах

Уровень 25ОН-Vit D оценили у всех исследуемых пациентов до начала исследования и через 12 месяцев терапии холекальциферолом. 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. Все пациенты были разделены на 2 группы: получающие препарат Витамин Д₃ 8000 ЕД/сутки (46 человек, из них 36 в стадию обострения, 10 – в стадию ремиссии) и 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 VPDAI во время каждого обострения. У всех пациентов определяли индекс DLQI до начала терапии препаратом Витамин Д₃ 8000 ЕД/сутки и спустя 12 месяцев терапии. Через 12 месяцев приема препарата Витамин Д₃ 8000 ЕД/сутки повторно оценивали уровень витамина D в сыворотке крови пациентов.

Как уже упоминалось выше, 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.

В последние годы многие эксперты утверждают, что достаточным для обеспечения нормальной структуры и функционирования скелета и мышц является уровень 25ОН-Vit D 75 нмоль/л и выше [42, 49, 272]. Появляется все больше доказательств того, что уровень 25ОН-Vit D в пределах 100 нмоль/л необходим для снижения риска развития некоторых видов рака (например, колоректального), сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний, патологической беременности (например, преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов), системных заболеваний соединительной ткани, диабета II типа, а также COVID-19 [73, 111, 112, 243, 291].

Данные о выявленной сопутствующей патологии у обследованных пациентов распределились следующим образом: заболевания сердечно-сосудистой системы – 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 %). Таким образом, 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). По данным A. Bleizgys (2021), рекомендованные дозы для приема препаратов витамина D у лиц пожилого возраста составляют до 10000 ЕД/сут [72, 239]. R. Shescas-Montes et al. (2019) в публикации о взаимосвязи витамина D с аутоиммунными заболеваниями, с целью достижения уровня витамина D в сыворотке крови не менее 50 нмоль/л, указывают на рекомендуемую дозу ежедневного приема не менее 2999 ЕД [288]. Имеются данные о рекомендованных дозах 4000 ЕД/сут. P. Płodowski et al. (2023) подчеркнули, что побочные эффекты самостоятельного приема витамина D (например, гиперкальциемия и гиперкальциурия) редки и обычно возникают в результате приема чрезвычайно высоких доз (50000–100000 ЕД/сут) в течение длительных периодов времени [150]. Тем не менее, добавки витамина D следует назначать с осторожностью людям с гранулематозными заболеваниями, саркоидозом, метастатическим заболеванием костей или синдромом Вильяма, учитывая риск гиперкальциемии и/или гиперкальциурии [150].

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 [118, 280]. 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.

Данные по уровню 25ОН-Vit D в сыворотке крови пациентов в общей, контрольной группах и в зависимости от нозологий представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Сравнение уровня 25ОН-Vit D (нг/мл) у пациентов с различными пузырьными дерматозами до сопутствующей терапии препаратом витамина D3

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
ВП	49	22,28	9,62	1,37	19,52	25,04	8,26	53,10
БП	28	18,53	7,48	1,41	15,62	21,43	6,54	36,67
ДСП	24	20,84	7,44	1,52	17,70	23,98	10,60	42,85
Общая группа	101	20,90	8,65	0,86	19,19	22,60	6,54	53,10
Контроль	100	30,07	7,81	0,78				

Распределение уровня 25ОН-Vit D у пациентов с пузырьными дерматозами на начальном этапе до получения сопутствующей терапии представлено на Рисунке 62.

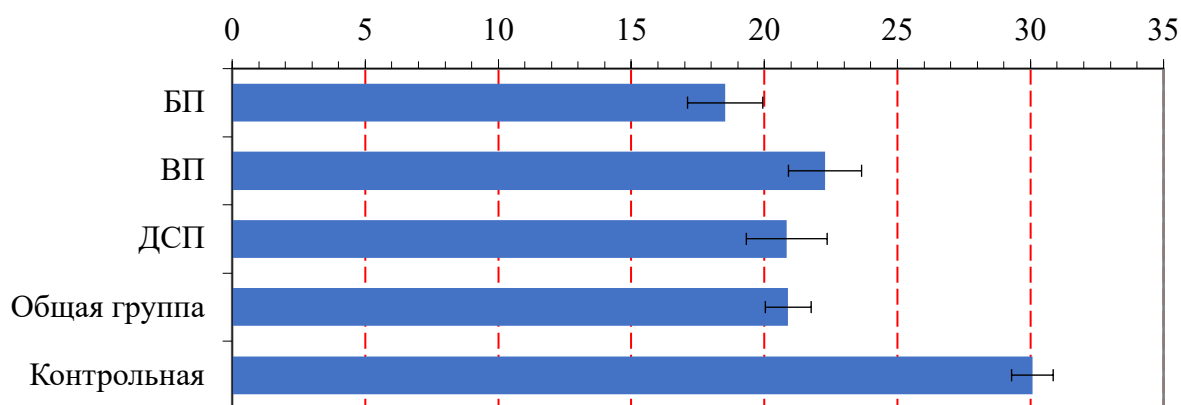


Рисунок 62 – Распределение уровня 25ОН-Vit D у пациентов с пузырьными дерматозами до начала сопутствующей терапии витамином D

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 [239, 288]. 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 31.

Таблица 31 – 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, отмечилось 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.

Полученные данные распределения уровня 25ОН-Vit D по результатам 12-месячной терапии препаратом витамина D у пациентов с вышеперечисленными нозологиями представлены на Рисунках 63 и 64.

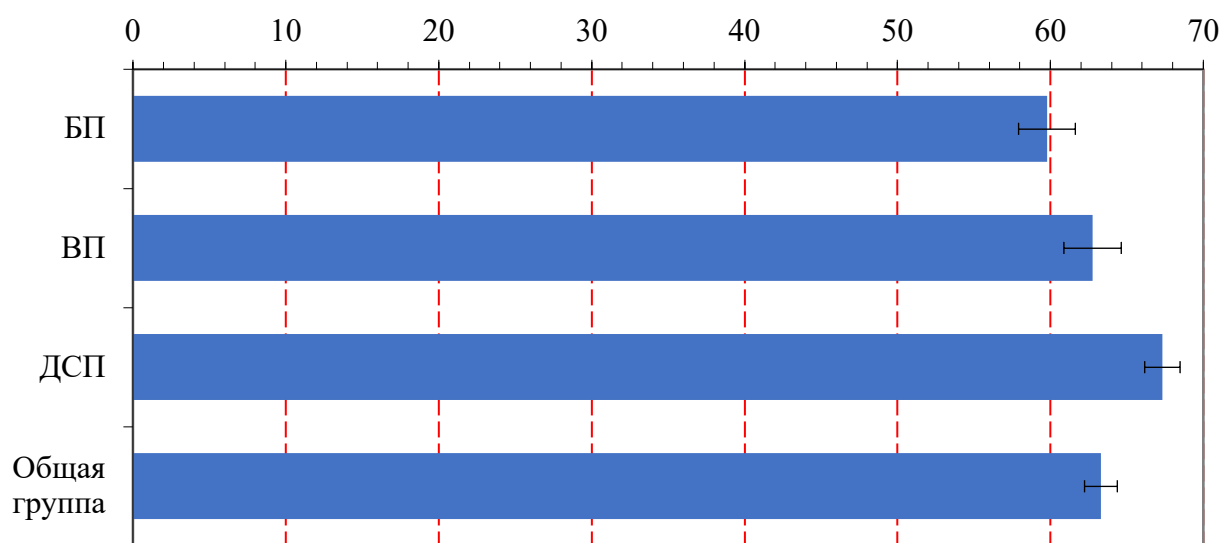


Рисунок 63 – Распределение уровня 25ОН-Vit D у пациентов с пузырьными дерматозами после 12 месяцев сопутствующей терапии витамином D

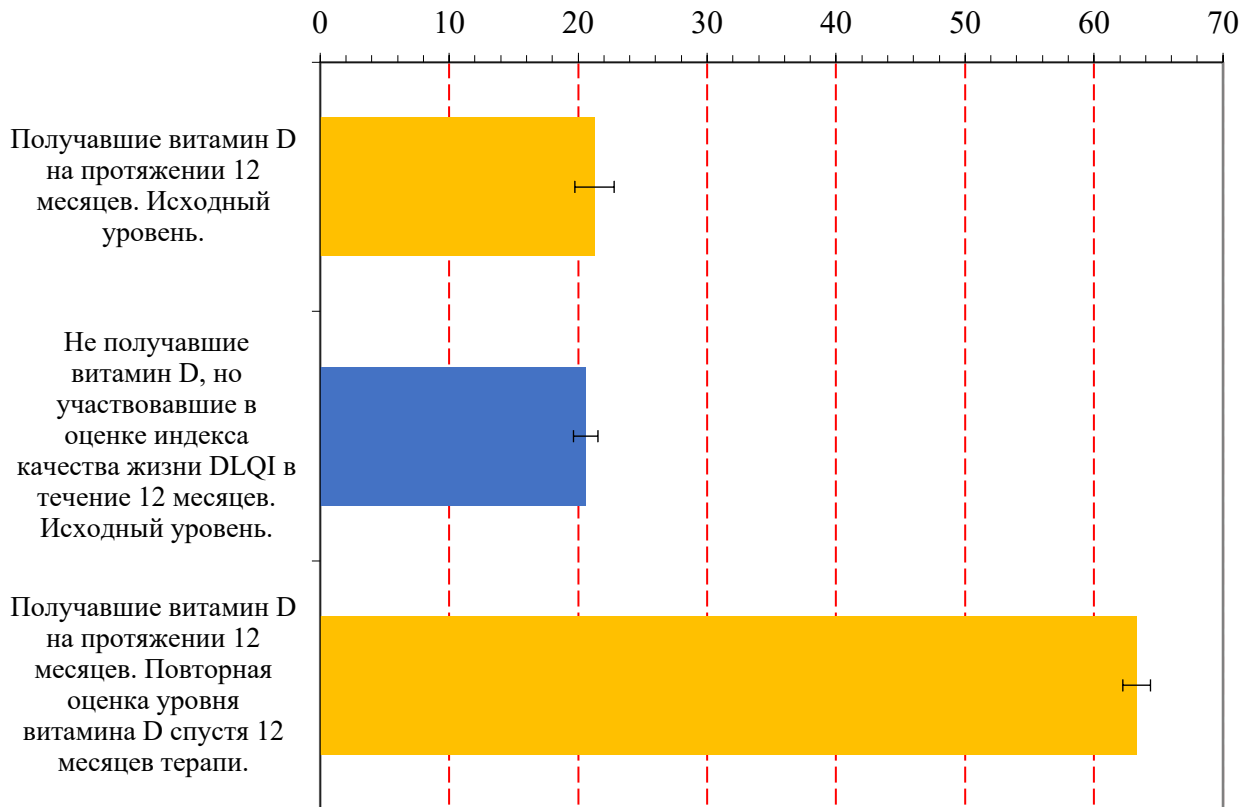


Рисунок 64 – Распределение уровня 25ОН-Vit D в сравнении у пациентов, получавших и не получавших витамин D на протяжении 12 месяцев

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 ($p > 0,05$).

Полученные индексы степени тяжести PDAI/BPDAI у пациентов с БП, ВП, ДСП представлены в Таблице 32 и на Рисунке 65.

Таблица 32 – Данные индексов PDAI/BPDAI у пациентов с пузырьными дерматозами

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
ВП	21	17,38	10,36	2,26	12,66	22,10	6	39
БП	23	33,61	22,42	4,68	23,91	43,30	6	69
ДСП	20	23,05	10,62	2,37	18,08	28,02	6	45
Всего	64	24,98	17,07	2,13	20,72	29,25	6	69

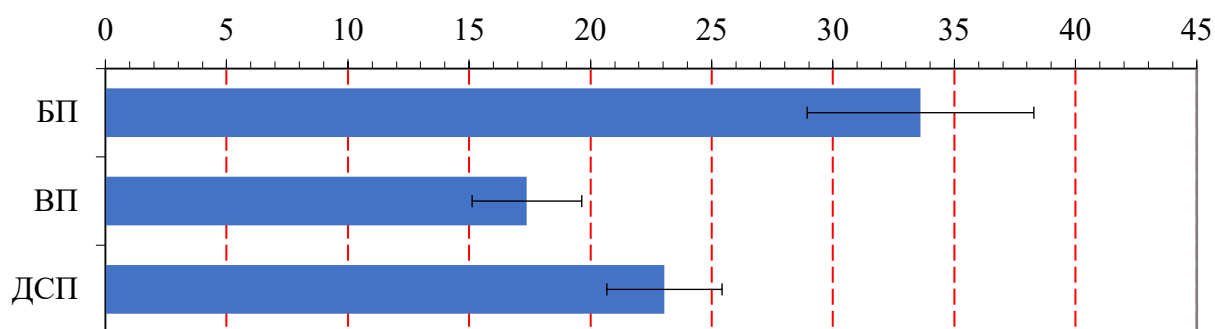


Рисунок 65 – Распределение индексов степени тяжести PDAI/BPDAI у пациентов с БП, ВП и ДСП до начала терапии витамином D

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 (Приложение А).

Изучение результатов DLQI показало, что пузырьные дерматозы оказывают очень сильное влияние на качество жизни пациентов. Так, в общей группе пациентов среднее значение индекса DLQI составило $14,26 \pm 0,81$ (ДИ 12,65–15,88; ДВ 95%). Данный индекс до сопутствующей терапии витамином D у пациентов с ВП составил $12,31 \pm 1,08$ (ДИ 10,13–14,48; ДВ 95%); у пациентов с ДСП – $16,92 \pm 1,67$ (ДИ 13,45–20,38; ДВ 95%); у пациентов с БП – $15,43 \pm 1,62$ (ДИ 12,10–18,76; ДВ 95%) (Таблицы 33, 34).

Таблица 33 – Значения DQLI у пациентов до лечения витамином D

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Получавшие витамин D на протяжении 12 месяцев	46	15,94	8,24	1,22	13,49	18,38	5	30
Не получавшие витамин D, но участвовавшие в оценке индекса качества жизни DLQI в течение 12 месяцев	55	12,87	7,92	1,07	10,73	15,01	0	30

Таблица 34 – Значения DQI у пациентов с ВП, БП, ДСП до лечения витамином D

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
ВП	49	12,31	7,56	1,08	10,14	14,48	0,0	29,0
БП	28	15,43	8,59	1,62	12,10	18,76	5,0	30,0
ДСП	24	16,92	8,20	1,67	13,45	20,38	5,0	30,0
Общая	101	14,27	8,17	0,81	12,65	15,88	0,0	30,0

Все пациенты (n=101) были разделены на 2 группы: получающие витамин D (n=46) и не получающие (n=48). У оставшихся 7 пациентов из общей группы индекс DLQI не определялся, так как данные пациенты обследовались за несколько месяцев до окончания исследования и возможности повторно определить у них дерматологический индекс качества жизни не было. На Рисунке 66 продемонстрированы показатели DLQI у пациентов с описываемыми пузырьными дерматозами. Можно сделать вывод о том, что из всех перечисленных нозологий качество жизни максимально страдает у пациентов с ДСП, однако это не так. В данном случае самый высокий индекс DLQI получился у пациентов с ДСП, скорее всего, в результате того, что в данной группе пациентов было представлено максимальное количество пациентов с тяжелым обострением заболевания.

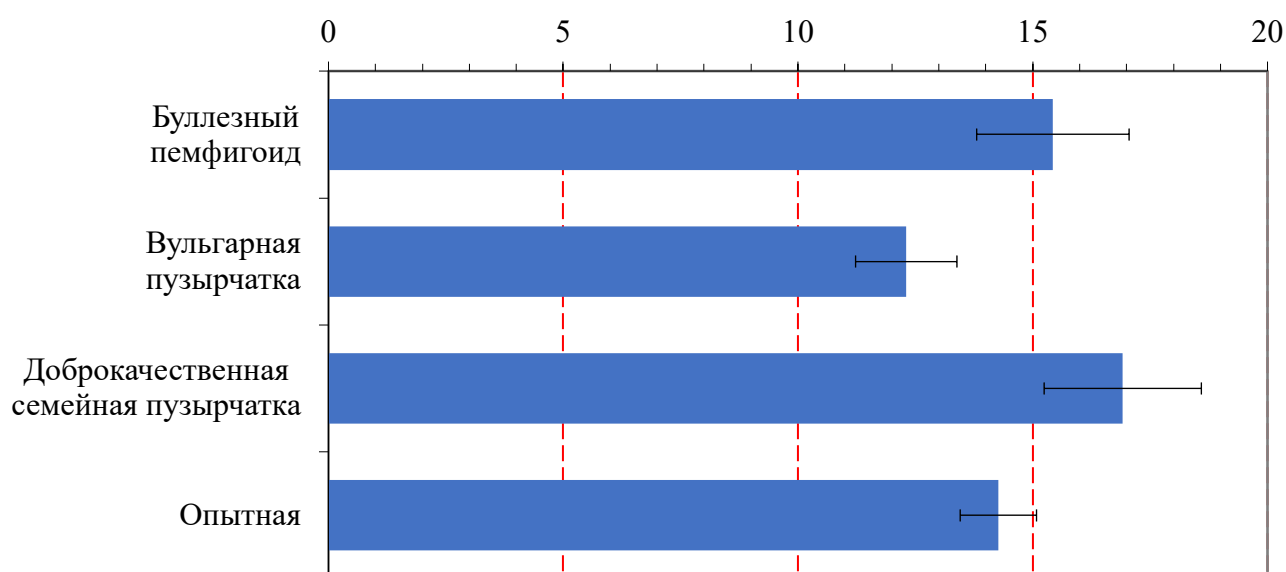


Рисунок 66 – Значения индекса DLQI у пациентов с ВП, БП, ДСП до лечения витамином D

В течение 12 месяцев первая группа пациентов получала Витамин Д3 8000 ЕД/сутки. Вторая группа пациентов не получала поддержки витамином D. В первой группе пациентов среднее значение DLQI до начала терапии составило $15,94 \pm 1,22$ (ДИ 13,49–18,38; ДВ 95%); во второй группе 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 (Таблица 35).

Таблица 35 – Значения DQI у пациентов через 12 месяцев лечения витамином D

	n	Среднее	СКО	СОС	95% ДИ для среднего значения		Min	Max
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Получавшие витамин D на протяжении 12 месяцев	46	7,87	6,15	0,91	6,04	9,7	1	28
Не получавшие витамин D, но участвовавшие в оценке индекса качества жизни DLQI в течение 12 месяцев	48	11,83	7,05	1,02	9,79	13,88	0	30

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 ее достоверно отличаются ($p = 0,005$).

Изменение индексов DLQI у пациентов, получавших и не получавших витамин D3, наглядно отображены на Рисунке 67.

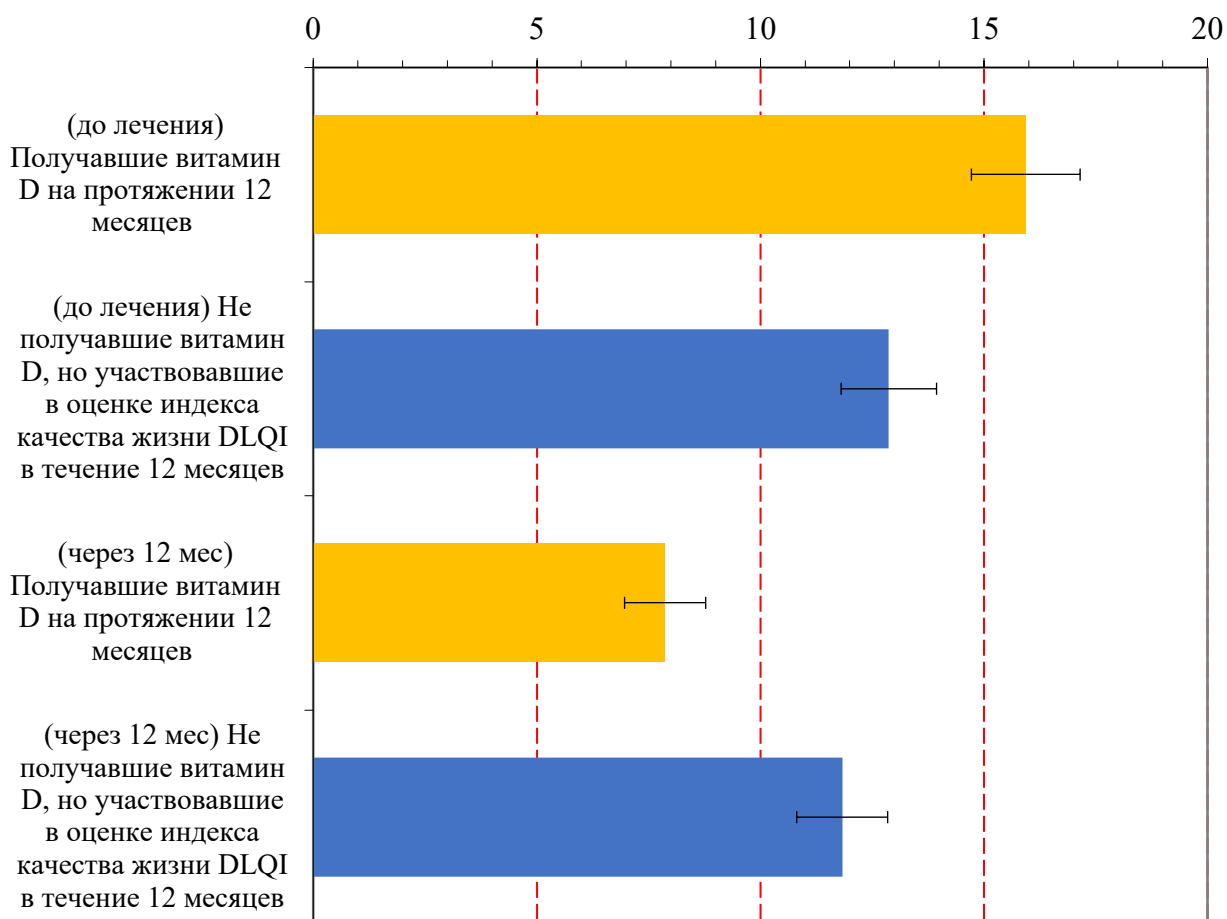


Рисунок 67 – Результаты DLQI у пациентов с пузырьными дерматозами до и после лечения препаратом витамина D

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что пузырьные дерматозы являются гетерогенной и сравнительно редко встречающейся группой заболеваний, насчитывающей около 10 нозологий, значимость их чрезвычайно велика в виду того, что они оказывают выраженное влияние на качество жизни пациентов, часто сопровождаются суперинфекцией, потерей жидкости, электролитным дисбалансом, ограничением потребления пищи, изнуряющей клинической картиной, которая в ряде случаев может иметь фатальные последствия. Большинство пузырьных дерматозов – потенциально опасные для жизни патологические процессы: и с точки зрения патогенеза, и присоединяющихся осложнений, и побочных эффектов системной терапии, подавляющей иммунитет.

Современные научные разработки в значительной степени помогли в понимании патофизиологических процессов, лежащих в основе группы пузырьных дерматозов, предложили новые методы диагностики и терапии. Тем не менее, остается немало вопросов, касающихся доступных методов выявления, подходов к определению степени тяжести патологического процесса, 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, включающими остеопороз, остеонекроз, гипертоническую болезнь, гипокалиемию и связанными с ней нарушениями сердечного ритма, диабетом, желудочно-кишечными кровотечениями, миелосупрессией, проблемами со зрением, имеется необходимость дальнейшего изучения патогенеза АД и НПД с целью обоснования и поиска новых методик лечения, принципиально улучшающих качество жизни пациентов, минимизирующих проявления пузырьных дерматозов и риск осложнений.

В последние десятилетия вопросы взаимосвязи генов главного комплекса гистосовместимости HLA и различных заболеваний являются предметом активных дискуссий. В проведенном нами исследовании были подтверждены данные об ассоциации генов гистосовместимости HLA-II с пузырьными дерматозами. Сопоставляя данные, полученные коллегами из-за рубежа (американской, китайской, бразильской, болгарской, израильской и других популяций пациентов) относительно больных с пузырьными дерматозами, можно выделить сходные ассоциации в популяции пациентов в Российской Федерации. Однако, имеются и отличия, что вполне объяснимо. Частота встречаемости тех или иных ассоциаций с носительством генов HLA демонстрирует их широкое разнообразие в связи с демографическими факторами, естественным отбором, биоразнообразием HLA на разных континентах. В 2023 году E. Arrieta-Volañes et al. опубликовали результаты совместной работы немецких и мексиканских генетиков, где сравнили карту мира в зависимости от особенностей HLA в 200 мировых популяциях и выявили различные закономерности присутствия генов HLA классов I и II. Выявлено сильное влияние представительства населения на распределение групп аллелей HLA. В целом, отмечено прогрессирующее сокращение разнообразия генов HLA от африканских до океанических и коренных американских популяций. Этот анализ частот генов HLA в уникальном наборе популяций мира подтверждает предыдущие выводы о сходстве частот генов класса I с географическим распределением населения, но также показывает более сложное развитие для класса II, имеющее последствия как для исследований эволюции человека, так и для биомедицинских исследований [56].

Анализируя данные, полученные в разных странах об ассоциации HLA с пузырьными дерматозами, выявляются как сходные закономерности, так и популяционные различия для российской популяции. Так, в нашем исследовании у пациентов с ВП в российской популяции статистически достоверно чаще выявлялись те же сходные аллели, что и ассоциированные с ВП в других странах: DRB1*04, DRB1*14 (Италия, Сардиния, Испания, Словакия, Франция, Бразилия, Болгария) [89, 94, 170]. По аллелям DRB1*04, DRB1*14, а также по DQB1*0302 и

DQB1*0503 у нас совпали данные, полученные О.Ю. Олисовой и соавт. (2024) в российской популяции, а также коллегами из Бразилии, Словакии и Израиля [33, 106, 158, 221]. В исследовании О.Ю. Олисовой и соавт. (2024), помимо вышеперечисленных данных, дополнительно были выделены сходные с иностранными коллегами результаты по аллели DRB1*0402 (Италия, Сардиния, Испания, Бразилия, Болгария) [33]. В нашем исследовании такую ассоциацию мы не получили. Дополнительно в нашем исследовании была выявлена ассоциация с аллелями HLA-DRB1*3, DRB1*16, которая повышала вероятность развития ВП в 20,5 и в 8,3 раз соответственно. Из азиатских исследователей наибольшую информативность показало крупномасштабное исследование в китайской популяции. S.Y. Zhang et al. (2019) было обследовано 365 пациентов с ВП в сравнении с 604 здоровыми людьми. Полученные данные выявили ассоциации с HLA-DRB1*1401 и DRB1*0406, а протективные свойства продемонстрировали аллели DQB1*0303 и DQB1*0302 [265]. В нашем исследовании совпали данные с китайской популяцией по протективным свойствам аллеля DQB1*0303.

По данным метаанализа R. Hesari et al. (2023), охватившего 5 крупномасштабных исследований с общей численностью пациентов более 2500 человек из Бразилии, Китая, Германии, Ирана и Японии, были выявлены следующие ассоциации аллелей HLA с БП. Результаты показали повышенную вероятность для локусов HLA-DQA1*05:05 (отношение шансов=2,25; ДИ 1,80–2,80) и сниженную вероятность для локусов HLA-DQA1*02:01 (отношение шансов =0,50; ДИ=0,36–0,70). Статистическая значимость $p < 0,05$, с низкой гетерогенностью. Это говорит о том, что HLA-DQA1*0505 связан с повышенной восприимчивостью к БП, тогда как HLA-DQA1*0201 связан с защитой от БП [77]. По данным нашего исследования, БП чаще выявлялся у носителей генов DRB1*3 (риск увеличен более чем в 10 раз), DQB1*301 (риск повышен в 3,2 раза), DQB1*304 (риск увеличивается в 20,3 раз), DQB1*402 (риск увеличивается в 20,3 раз). Гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 играют роль протекторов в плане развития данной нозологии.

У носителей аллелей HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) увеличена в 26,3 2,1 5,7 и 5,2 раз соответственно. У обладателей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность появления пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) возрастает в 11,9; 3,4; 8,8; и 26,6 раз соответственно. Превентивными свойствами при формировании пузырных дерматозов обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8. По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено преобладание частоты встречаемости гена гистосовместимости DQA1*0301.

В ходе нашего исследования было выявлено, что вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин-обладателей аллелей DRB1*3 и DRB1*14 повышается в 23,7 и 6,2 раза соответственно, а у мужчин-носителей гена DQB1*02 – в 40 раз. В группе женщин риск возникновения пузырного дерматоза (ВП, ДСП, БП) ассоциируется с наличием аллелей DRB1*3, DRB1*16, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02. Риск формирования пузырных дерматозов повышен в этих случаях в 5,7, в 6,5, в 4, в 8,5 и 21,9 раз соответственно. Протективными свойствами у женщин обладают гены DRB1*7, DRB1*15, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.

У носителей генов DRB1*; DRB1*4; DRB1*14 и DRB1*16 риск появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышен в 23,3; 2,3; 7,5; 6,7 раз соответственно. У обладателей генов DQB1*0502-4, DQB1*503, и DQB1*02 вероятность интраэпидермальных пузырных дерматозов повышена в 4,1 11,3 и 34,2 раз соответственно. Носители генов DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303 резистентны к формированию ВП и ДСП.

Риск развития пузырных дерматозов с субэпидермальным расположением пузырей повышается в 38 раз у пациентов-носителей гена DRB1*3, в 3 раза у обладателей DQB1*301, в 20 раз – у носителей DQB1*304, в 20 раз у обладателей DQB1*402. Протективная роль принадлежит генам DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 при данном расположении пузырей.

Впервые в нашем исследовании было доказано, что у носителей генов DRB1*3, DRB1*13, DQB1*02 вероятность формирования ДСП повышена в 33,7,

4,5 и 58,4 раз соответственно. Ген DRB1*15 отвечает за резистентность к возникновению ДСП. Эти данные примечательны тем, что в настоящее время появляется все больше информации о взаимосвязи многих неаутоиммунных заболеваний с HLA. Доказана ассоциация HLA с инфекционными заболеваниями (гепатиты В, С, туберкулез, лепра, лейшманиоз, сифилис, COVID-19), неаллергической бронхиальной астмой, мигренью, акне, красным плоским лишаем и многими другими патологическими процессами. В этой связи полученные данные позволяют получить новое представление о механизмах формирования патологического процесса при ДСП.

Известно, что ряд аллелей HLA способствует восприимчивости или защитному эффекту от бактериальных и вирусных инфекций [100, 204]. Это может быть связано с иммунологическими механизмами, лежащими в основе ДСП. Известно, что в очагах патологического процесса при ДСП наблюдается скопление бактерий и грибков, в частности *S. aureus* и *C. albicans*. Имеются опубликованные данные, где описано, что суперантигены *S. aureus*, токсин-1 синдрома токсического шока и энтеротоксин В, выделяемые *S. aureus*, способны связываться с молекулой HLA II класса HLA-DR1 [148]. В наблюдательном исследовании общегеномного набора генетических вариантов у разных людей, проведенном для выявления специфических генетических вариантов, лежащих в основе восприимчивости к инфекциям, вызванным *S. aureus* у белых людей, выявил ассоциацию с однонуклеотидными полиморфизмами rs4321864, расположенными в гене HLA-DRA, rs115231074 и rs35079132, расположенными в генах HLA-DRB1, которые связаны с инфекцией *S. aureus*. Данное исследование также обнаружило связь между серотипом HLA-DRB1*04 и инфекцией *S. aureus* [227]. Возможный механизм ассоциации HLA с ДСП может быть связан в том числе и с суперантигенами различных микроорганизмов, выявляемых на поверхности патологических очагов и активно участвующих в патогенезе данного заболевания.

Выявленные в нашем исследовании статистически достоверные ассоциации представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – HLA I, II-аллели гистосовместимости при пузырьных дерматозах

Группы пациентов	Гены HLA			
	Ассоциированные	RR	p	Протективные
Общая (пузырные дерматозы)	HLA-I			
	A10	4,91	<0,01	
	A2B35	5,33	<0,05	
	A9B35	7,06	0,001	
	A9B40	7,16	<0,01	
	HLA-II			
	DRB1*3	26,0	<0,001	DRB1*15
	DRB1*14	5,7	<0,01	DRB1*17
	DRB1*16	5,0	<0,01	
	DRB1*4	2,0	<0,05	
	DQB1*02	26,6	<0,001	DQB1*201
	DQB1*304	11,9	<0,05	DQB1*303 DQB1*602-8
	DQB1*503	8,8	<0,01	
	DQB1*502-4	3,4	<0,05	
Мужчины (пузырные дерматозы)	HLA-I			
	A10	10,04	0,01	
	HLA-II			
	DRB1*3	23,7	<0,01	
	DRB1*14	6,2	<0,05	
	DQB1*02	40,0	<0,01	
Женщины (пузырные дерматозы)	DRB1*3	29,1	<0,001	DRB1*17
	DRB1*4	2,1	<0,05	DRB1*7
	DRB1*14	5,7	<0,05	DRB1*15
	DRB1*16	6,5	<0,01	
	DQB1*02	21,9	<0,01	DQB1*201, DQB1*303
	DQB1*502-4	4,0	<0,05	DQB1*602-8
DQB1*503	8,5	<0,01		

Продолжение Таблицы 36

Группы пациентов	Гены HLA				
	Ассоциированные	RR	p	Протективные	p
Интраэпидермальные пузырные дерматозы	HLA-I				
	A10	5,80	0,01		
	B16	3,54	<0,05		
	HLA-II				
	DRB1*3	23,3	<0,01	DRB1*15	<0,01
	DRB1*4	2,3	<0,05	DRB1*17	<0,001
	DRB1*14	7,5	<0,01		
	DRB1*16	6,7	<0,01		
	DQB1*0502-4	4,1	<0,001	DQB1*201	<0,01
	DQB1*503	11,3	<0,001	DQB1*303	<0,05
DQB1*02	12,5	<0,01			
Субэпидермальные пузырные дерматозы	HLA-I				
	A19	3,68	0,01		
	B21	6,41	<0,01		
	B40	3,21	<0,5		
	HLA-II				
	DRB1*3	38,0	<0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 <0,05
	DQB1*301	3,2	<0,05	DQB1*602-8	<0,01
	DQB1*304	20,3	<0,05	DQA1*0103	<0,01
DQB1*402	20,3	<0,05			
ВП	DRB1*3	20,5	<0,01	DRB1*17	<0,01
	DRB1*4	4,0	<0,001	DRB1*15	<0,01
	DRB1*14	12,1	<0,001		
	DRB1*16	8,3	<0,01		
	DQB1*302	3,3	<0,01	DQB1*201 DQB1*303	<0,001
	DQA1*0301	2,5	<0,01	DQA1*0201	<0,01 <0,05

Продолжение Таблицы 36

Группы пациентов	Гены HLA				
	Ассоциированные	RR	p	Протективные	p
БП	DRB1*3	38,0	<0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 <0,05
	DQB1*301	3,2	0,01	DQB1*602-8	<0,01
	DQB1*304	20,0	<0,05	DQA1*0103	<0,01
	DQB1*402	20,3	<0,05		
ДСП	DRB1*3	33,7	<0,01	DRB1*15	<0,05
	DRB1*13	4,5	<0,01		
	DQB1*02	58,4	<0,001		

Таким образом, раннее выявление у пациентов с отягощенным по пузырьным дерматозам наследственным анамнезом предикторов развития данной патологии посредством использования HLA-диагностики позволит лечащему врачу разработать комплекс профилактических рекомендаций, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания и минимизировать риски триггерного влияния экспосом-факторов.

Научная дискуссия о роли IgE в аутоиммунных процессах в настоящее время ведется достаточно активно не только в дерматологическом сообществе. Как показали многочисленные исследования, повышенная концентрация IgE не связана с более высокой распространенностью атопии и аллергии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Известно, что IgE-опосредованные механизмы способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов и стимулируют Th2-иммунитет. При аутоиммунных реакциях патологические механизмы IgE включают прямое повреждение тканей, активацию и миграцию базофилов в лимфатические узлы и индукцию интерфероновых реакций I типа [265, 293].

Напротив, генез повышения общего IgE при ДСП имеет совершенно иной характер. В отличие от БП и ВП, ДСП не является аутоиммунным заболеванием. Однако, анатомическая локализация патологического процесса, приуроченная к кожным складкам, перианальной и перигенитальной области, склонность к появлению трещин, мокнущих эрозивных поверхностей, повышенная влажность и температура, ограниченная аэрация в данных локациях создают благоприятные условия для присоединения вторичной инфекции в виде бактериальной и грибковой колонизации. Многочисленные токсины, вырабатываемые размножающимися в очагах микроорганизмами, активно всасываются в кровяное русло и вызывают I тип иммунных реакций в виде повышения IgE и уровня тучных клеток.

В настоящее время считается, что IgE-опосредованные реакции осуществляются путем взаимодействия IgE с высокоаффинным FcεRI-рецептором, в результате чего запускается каскад аллергических реакций. Связывание IgE с FcεRI в ряде случаев вызывает низко-уровневую рецепторную активацию и

антиген-независимые эффекты [132, 145]. На сегодняшний день описаны и изучены два различных пути сигнализации с участием FcεRI и ингибирующих рецепторов, что позволяет развивать новые подходы к лечению аллергических и аутоиммунных заболеваний. Моноклональные антитела к IgE эффективны в терапии крапивницы, бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии к арахису [124]. Использование таких антител позволяет снизить концентрацию свободных молекул IgE в сыворотке крови и уровень FcεRI на базофилах, тучных клетках и дендритических клетках. Эти эффекты снижают вероятность связывания IgE с FcεRI и контакта IgE с аллергеном [82, 254]. Данный подход направлен на связывание молекул IgE различной специфичности, что расширяет возможности применения препаратов, связывающих IgE.

В нашем исследовании было определено статистически значимое повышение уровня общего IgE у пациентов с ДСП и БП, причем данный показатель коррелирует со степенью тяжести патологического процесса.

Среднее значение уровня общего IgE в группе больных с пузырьными дерматозами во время обострения составило $301,25 \pm 87,52$ МЕ/мл ($n=64$). При этом, в группе пациентов с тяжелым обострением процесса ($PDAI \geq 25$; $BPDAI \geq 30$) общий IgE был равен $606,64 \pm 227,98$ ($n=23$; $Me=171,20$); в группе пациентов с умеренно-тяжелым обострением ($PDAI 11-24$; $BPDAI 20-29$) общий IgE составил $147,79 \pm 34,54$ ($n=22$; $Me=86,13$) и $109,26 \pm 44,35$ МЕ/мл ($n=19$; $Me=39,84$) в группе больных с легкой степенью тяжести обострения ($PDAI \leq 10$; $BPDAI \leq 19$). В общей группе пациентов с ремиссией среднее значение общего IgE составило лишь $78,39 \pm 24,58$ МЕ/мл ($n=37$; $Me=17,64$). 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.

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). Таким образом, корреляция уровня общего IgE с ВП и ее степенью тяжести выявлена не была.

Омализумаб продемонстрировал хороший терапевтический эффект у пациентов, рефрактерных к регламентированным в клинических рекомендациях стандартным методикам лечения крапивницы и бронхиальной астмы. Препарат имеет благоприятный профиль польза-риск. Это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, которое связывается с IgE-специфическими эпитопами в пределах области C3 (FcεRI-связывающей) молекулы IgE, таким образом происходит снижение количества свободного IgE. Примененная в нашем исследовании методика лечения ДСП путем подкожного введения омализумаба в дозе 300 мг в течение недели 0, 4; 8; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 42 пациентам с ДСП с уровнем общего IgE выше референсных значений, продемонстрировала длительную ремиссию ДСП.

Иммунная система, воспаление и система коагуляции могут одновременно активироваться при аутоиммунных и иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях. Изменение показателей коагуляции описывается, например, при таких нозологиях, как хроническая спонтанная крапивница, ангионевротический отек, СКВ [2, 43, 180, 236]. В литературе имеются данные о выявленной корреляции между показателями коагуляции и БП.

Полученные результаты нашего исследования демонстрируют 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.

Критерии сравнения Стьюдента и Манна-Уитни не выявили корреляции со значениями протромбина и фибриногена ни при обострении пузырьных дерматозов, ни при ремиссии в сравнении с группой контроля. По повышенному показателю

D-димер, напротив, была выявлена достоверная корреляция с пузырьными дерматозами как в общей группе, так и в группе пациентов во время обострения патологического процесса.

Применительно к различным нозологиям полученные данные не выявили достоверной корреляции между протромбином, фибриногеном и D-димером у пациентов с ВП и ДСП, тогда как при БП достоверная корреляция была установлена с повышенным уровнем фибриногена и D-димера.

Таким образом, из показателей коагуляции наиболее чувствительным при пузырьных дерматозах оказался D-димер, который продемонстрировал достоверную связь с патологическими процессами, происходящими при пузырьных дерматозах в целом и во время обострения на примере ВП, ДСП и БП. Также важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с БП.

Исследования последних лет показали, что в ряде клеток иммунной системы содержатся рецепторы к витамину D, а некоторые из этих клеток способны производить 1α -гидроксилазу и синтезировать 1,25-дигидроксивитамин D из 25-гидроксикальциферола, что позволило выдвинуть предположение, что витамин D обладает иммунорегуляторными свойствами [69, 83, 295]. В авторитетных источниках опубликованы данные о том, что низкие уровни данного витамина в сыворотке крови больных связаны с повышенным риском развития таких заболеваний как псориаз, атопический дерматит, СКВ, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз и др. [271, 276, 290, 297]. Различные клинические исследования описывают эффективность добавок витамина D и его метаболитов для лечения этих заболеваний.

Возможности лечения влияют на прогноз и качество жизни пациентов с аутоиммунными заболеваниями, а иммуномодулирующие эффекты витамина D представляют собой потенциальную адьювантную терапию, поскольку недостаточность и дефицит витамина D нередко наблюдается у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями [244, 289]. Витамин D обладает

плейотропными эффектами, о чем свидетельствует экспрессия рецепторов витамина D в лимфоцитах и дендритных клетках.

Согласно нашим выводам, уровень 25ОН-Vit D в сыворотке исследуемых пациентов с пузырьными дерматозами (ВП, ДСП, БП) был значительно ниже референсных значений (отмечался дефицит витамина D со средним значением $20,89 \pm 8,65$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой, где определялась недостаточность витамина D (среднее значение $30,07 \pm 7,81$ 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.

Спустя 12 месяцев приема препарата витамина D (8000 ЕД/сут) средний уровень 25ОН-Vit D в сыворотке крови в общей группе больных повысился до $63,30 \pm 1,07$ нг/мл. 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.

По результатам исследования сравнительный статистический анализ данных показал, что сопутствующая терапия препаратом витамина D не оказывала влияния на степень тяжести патологического процесса во время обострений пузырьных дерматозов (БП, ВП, ДСП). Напротив, прием препарата витамина D положительно повлиял на качество жизни пациентов с пузырьными дерматозами и был сделан статистически достоверный вывод о том, что данную поддержку можно использовать в качестве сопутствующей 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 приспособляются к заболеванию и воспринимают ухудшение качества жизни в связи с болезнью с течением времени не столь остро, как в первые годы дебюта патологического процесса.

Витамин D может предотвращать аутоиммунные заболевания, ингибируя цитокины Th1 (IL-2, ФНО α и ИФН- γ) [112, 291], стимулируя цитокины Th2 (IL-4 и IL-10), подавляя Th-17 и продукцию IL-17 [170] и может индуцировать регуляторные Т-клетки для модуляции/ослабления иммунных ответов [112, 243]. Поскольку недавние исследования показывают, что контроль десмоглеин-3-реактивных лимфоцитов с помощью Т-регуляторных клеток может предотвратить развитие ВП, витамин D можно рассматривать как сопутствующую терапию для облегчения течения патологического процесса у пациентов [55, 118, 172, 226, 292]. Кроме того, существует тесная связь между витамином D и кожей. Предшественник витамина D вырабатывается клетками кожи и играет ключевую роль в ее здоровье. Он может стимулировать дифференцировку кератиноцитов и индуцировать TLR2, которые инициируют врожденный иммунный ответ на воздействие инфекционных агентов и способствуют заживлению ран и восстановлению тканей [188]. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови наблюдается при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ [118, 280], инсулинозависимый сахарный диабет [177], ревматоидный артрит [41] и рассеянный склероз [40]. Можно предположить, что оптимальный уровень витамина D необходим для предотвращения обострения ряда кожных заболеваний, в том числе и пузырьных дерматозов.

Кроме того, нельзя исключить гипотезу формирования дефицита витамина D как следствие патоморфологических изменений, происходящих в кожных покровах при пузырьных дерматозах. Одно из возможных предположений возникновения такого состояния является снижение способности кожи вырабатывать витамин D, как это происходит у пациентов с ожогами [183, 229]. Кроме того, эти пациенты могут меньше подвергаться воздействию ультрафиолета, чтобы защитить поврежденную кожу. В некоторых исследованиях сообщалось о выработке антител против витамина D при аутоиммунных кожных заболеваниях, таких как СКВ [251,

255]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, есть ли такие антитела у пациентов с пузырьными дерматозами.

Рассматривая перспективы дальнейших исследований влияния уровня витамина D на течение пузырьных дерматозов, частоту рецидивов и степень тяжести обострений, а также дозировки поддерживающей терапии системными глюкокортикостероидами, необходимы долгосрочные исследования с разделением пациентов на группы в зависимости от степени тяжести, на разных гистоморфологических стадиях заболевания, у пациентов, принимающих на постоянной основе различные системные препараты. Целесообразно провести интервенционные испытания с титрованием дозы витамина D в зависимости от уровня медиаторов воспаления и маркеров патологического процесса. Исследования, оценивающие влияние добавок витамина D на получаемые пациентом поддерживающие дозы кортикостероидов, также были бы полезны для снижения рисков побочных эффектов системной ГКС-терапии.

Большинство эффектов воздействия различных клинико-иммунологических показателей при пузырьных дерматозах малоизучены в настоящее время. Несмотря на то, что они обладают меньшей специфичностью, чем аутоантитела, наше исследование показало, что они имеют важное значение в патогенезе пузырьных дерматозов и определение их в рутинной практике открывает новые возможности для установления степени тяжести процесса, профилактики и лечения ВП, ДСП и БП.

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 пузырьных 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 пузырьных 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 пузырьными дерматозами.

6. Разработанный подход к патогенетической терапии больных доброкачественной семейной пузырчаткой на основе применения 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 пузырьным 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 пузырьных дерматозов в данном случае повышается более чем в 26 раз. У женщин дополнительное значение имеет носительство гена DQB1*503, риск развития пузырьных дерматозов возрастает в данном случае в 8,5 раз. Повышенной устойчивостью к вышеуказанным пузырьным 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 пузырьных 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 адъювантная 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 пузырными дерматозами следует с особой осторожностью подходить к назначению ингибиторов дипептилпептидазы-4, диуретиков (фуросемид), гипотензивных

средств (каптоприл), некоторых антибиотиков (ампициллин) ввиду возможного провоцирования дебюта пузырных дерматозов данными препаратами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение выявленной ассоциации генов гистосовместимости HLA и пузырных дерматозов диктует необходимость поиска аналогичных ассоциаций при других заболеваниях дерматологического профиля в целях разработки персональных HLA-карт прогнозирования развития потенциальных болезней у конкретного пациента.

Дальнейшее изучение распределения выявленных аллелей HLA при пузырных дерматозах и их взаимосвязь с тяжестью проявлений патологического процесса даст возможность прогнозировать проспективно течение заболевания.

Необходимо дальнейшее изучение изменения уровня не только общего IgE, но и специфических IgE у пациентов с буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой, определение их значения и места в патогенезе данных пузырных дерматозов.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб у пациентов с буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой на больших выборках пациентов.

Целесообразно дальнейшее изучение показателей коагуляции, в том числе роли D-димера в патогенезе пузырных дерматозов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПД – аутоиммунные пузырьные дерматозы

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БП – буллезный пемфигоид

ВП – вульгарная пузырчатка

ВТЭ – венозная тромбоземболия

ГКС – глюкокортикостероидные гормоны

ДВ – доверительная вероятность

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДСП – доброкачественная семейная пузырчатка

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

ЛП – листовидная пузырчатка

НИФ – непрямая иммунофлюоресценция

НПД – неаутоиммунные пузырьные дерматозы

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СКВ – системная красная волчанка

СКО – среднее квадратическое отклонение

СОС – средняя ошибка среднего

ТФ – тканевой фактор

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ХСП – хроническая спонтанная крапивница

25ОН-Vit D – 25-гидроксивитамин D

ABQOL – Autoimmune Bullous Disease Quality of Life / качество жизни пациентов с аутоиммунными дерматозами

ABSIS – Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score / индекс интенсивности поражения кожи при аутоиммунных буллезных заболеваниях

BPA – антиген буллезного пемфигоида

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

сеп – центромера

CXCL – хемокин

DLQI – Dermatology Life Quality Index / дерматологический индекс качества жизни

Dsg – десмоглеин

EF – этиологические фракции

FcεRI – высокоаффинный рецептор для иммуноглобулина E

GHQ-28 – General Health Questionnaire / анкета общего состояния здоровья

HLA – Human Leukocyte Antigens / лейкоцитарные антигены человека, главный комплекс гистосовместимости

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards

p – короткое плечо хромосомы

PAAS – Pemphigus Area and Activity Score / индекс площади поражения и тяжести пузырчатки

PAS – Pemphigus activity score / индекс активности при пузырчатке

PDAI – Pemphigus Disease Area Index / индекс площади поражения при пузырчатке

PF – профилактические фракции

PGA – Physician's Global Assessment / шкала общей оценки врачом

PSS – Pemphigus Severity Score / индекс степени тяжести при пузырчатке

PVAS – Pemphigus Vulgaris Activity Score / индекс активности при вульгарной пузырчатке

PVLSS – Pemphigus vulgaris lesion severity score / индекс тяжести поражения при вульгарной пузырчатке

q – длинное плечо хромосомы

QOL – Quality of Life index / индекс качества жизни

RR – относительный риск

SF-36 – Short Form-36 / неспецифический опросник качества жизни

TABQOL – Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life / качество жизни пациентов с аутоиммунными дерматозами, получающими лечение

ter – теломеры

Th – Т-хелперы

TLR – толл-подобные рецепторы

VDR – рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Т.В. Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Абрамова Татьяна Валерьевна; ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. – Москва, 2019. – 270 с.
2. Альбанова, В.И. Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз / В.И. Альбанова, М.А. Нефедова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № (3). – С. 10–20.
3. Витамин D и гериатрический статус: когортное исследование долгожителей центрального региона Российской Федерации / Л.В. Мачехина, А.В. Балашова, О.Н. Ткачева [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 1 (17). – С. 21–29.
4. Вульгарная пузырчатка. Этиология. Патогенез / Н.А. Хвалёва, А.С. Добрынин, С.Э. Видревич, К.В. Шахов // Лучшая студенческая статья 2020: сборник статей XXXIII Международного научно-исследовательского конкурса. – Пенза, 2020. – С. 220–224.
5. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 84–92.
6. 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.
7. Дрождина, М.Б. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение / М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 47–52.
8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Дрождина, М.Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Дрождина Марианна Борисовна; ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». – Москва, 2009. – 113 с.

13. 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.

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

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

16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Дрождина, М.Б. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев / М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 3. – С. 68–74.
21. Дрождина, М.Б. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение репетиформного дерматоза Дюринга / М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 2. – С. 74–80.
22. 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.
23. Зарецкая, Ю.М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. – Москва: Медицина, 1983. – 208 с. – Текст: непосредственный.
24. К вопросу о классификации пузырчатки / А.В. Самцов, Е.В. Соколовский, Н.П. Теплюк [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 2. – С. 9–15.
25. Киселева, А.Н. Роль полиморфизма генов системы HLA, гемостаза и фолатного цикла в развитии бесплодия, невынашивания беременности, эффективности вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Киселева Анастасия Николаевна;

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». – Киров, 2020. – 101 с.

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

27. Клинические рекомендации. Пузырчатка / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». – 2024. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/пузырчатка-кп-рф-2024/18120> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.10.2024)

28. Колос, Ю.В. Использование клинических индексов для оценки степени тяжести течения пузырчатки / Ю.В. Колос, А.М. Лукьянов // Медицинская панорама рецензируемый научно-практический журнал для врачей. – 2013. – № 1. – С. 69–74.

29. Кошкин, С.В. Пузырные дерматозы: учебное наглядное пособие для врачей / С.В. Кошкин, М.Б. Дрождина. – Киров: ООО «Веси», 2017. – 268 с. – Текст: непосредственный.

30. Кубанов, А.А. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов / А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Абрамова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 6. – С. 43–56.

31. Махнева, Н.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов: дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 – Кожные и венерические болезни; 14.00.36 – Аллергология и иммунология / Махнева Наталия Викторовна; ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий». – Москва, 2009. – 357 с.

32. Мачарадзе, Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE / Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 121–127.

33. Оценка распространённости HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции / О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 143–153.

34. Оценка состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богаднова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22–33.
35. 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.
36. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 4. – С. 9–15.
37. Рябова, В.В. Иммуногенетическая (HLA) характеристика пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами акне: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Рябова Вера Владимировна; ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. – Москва, 2021. – 125 с.
38. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Деловой экспресс, 2016. – 768 с. – ISBN: 978-5-89644-123-6. – Текст: непосредственный.
39. Хаитов, Р.М. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев // Молекулярная медицина. – 2003. – № 1. – С. 17–31.
40. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A / S. Joshi, L.C. Pantalena, X.K. Liu [et al.] // Mol Cell Biol. – 2011. – Vol. 31. – № 17. – P. 3653–3669.

41. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th₂ cells / A. Boonstra, F.J. Barrat, C. Crain [et al.] // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – № 9. – P. 4974–4980.
42. 25(OH)Vitamin D Deficiency and Calcifediol Treatment in Pediatrics / L. Castano, L. Madariaga, G. Grau, A. García-Castaño // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 9. – Art. 1854.
43. A population-based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid / S.M. Langan, R. Hubbard, K. Fleming, J. West // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 161. – № 5. – P. 1149–1152.
44. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre / L. Kibsgaard, B. Bay, M. Deleuran, C. Vestergaard // *Acta Derm Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – № 3. – P. 307–311.
45. A Study to Assess the Efficacy and Safety of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus) – *Clinicaltrials.gov* – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04598451> – Текст: электронный. (Дата обращения: 05.09.2024)
46. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases / A.V. Marzano, A. Tedeschi, E. Berti [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2011. – Vol. 165. – № 1. – P. 44–50.
47. Adams, J.S. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity / J.S. Adams, M. Hewison // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 4. – № 2. – P. 80–90.
48. Adusumilli, N.C. Benign Familial Pemphigus / N.C. Adusumilli, A.J. Friedman // *JAMA Dermatol.* – 2022. – Vol. 158. – № 3. – Art. 315.
49. Agoncillo, M. The Role of Vitamin D in Skeletal Muscle Repair and Regeneration in Animal Models and Humans: A Systematic Review / M. Agoncillo, J. Yu, J.E. Gunton // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. – № 20. – Art. 4377.
50. Amber, K.T. Non-desmoglein antibodies in patients with pemphigus vulgaris / K.T. Amber, M. Valdebran, S.A. Grando // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 1190.

51. Ambiel, M.V. Prevalence of metabolic syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients / M.V. Ambiel, A.M. Roselino // *An Bras Dermatol.* – 2014. – Vol. 89. – № 5. – P. 752–756.
52. An update effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases / C. Sîrbe, S. Rednic, A. Grama, T.L. Pop // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 17. – Art. 9784.
53. Anti-desmocollin autoantibodies in nonclassical pemphigus / N. Ishii, K. Teye, S. Fukuda [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. – № 1. – P. 59–68.
54. Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin / I. Lau, S. Goletz, M.M. Holtsche [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 81. – № 5. – P. 1195–1197.
55. Anti-Vitamin D, Vitamin D in SLE: preliminary results / J.F. Carvalho, M. Blank, E. Kiss [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. – Vol. 1109. – P. 550–557.
56. Arrieta-Bolaños, E. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II / E. Arrieta-Bolaños, D.I. Hernández-Zaragoza, R. Barquera // *Front Genet.* – 2023 – Vol. 14. – Art. 866407.
57. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients / C. Lévy-Sitbon, C. Barbe, J. Plee [et al.] // *Dermatology.* – 2014. – Vol. 229. – № 2. – P. 116–122.
58. Autoantibody production from a thymoma and a follicular dendritic cell sarcoma associated with paraneoplastic pemphigus / J. Wang, D.F. Bu, T. Li [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 153. – № 3. – P. 558–564.
59. Autoantigen microarray for high-throughput autoantibody profiling in systemic lupus erythematosus / H. Zhu, H. Luo, M. Yan [et al.] // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 13. – № 4. – P. 210–218.
60. Autoimmune Pemphigus: Latest Advances and Emerging Therapies / Y.L. Lim, G. Bohelay, S. Hanakawa [et al.] // *Front Mol Biosci.* – 2022. – Vol. 8. – Art. 808536.

61. Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in systemic lupus erythematosus / A.M. Atta, M.B. Santiago, F.G. Guerra [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 152. – № 4. – P. 401–406.
62. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis / B. Dema, C. Pellefigues, S. Hasni [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 2. – Art. e90424.
63. Awadalla, F. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with a long-pulsed (5 ms) alexandrite laser / F. Awadalla, A. Rosenbach // *J Cosmet Laser Ther.* – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 191–192.
64. Barde, N.G. Oral magnesium chloride: A novel approach in the management of Hailey-Hailey disease / N.G. Barde, D.B. Mishra, S.O. Ingole // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2017. – Vol. 83. – № 2. – P. 259–262.
65. Beek, N.V. Bullous Autoimmune Dermatoses. Clinical Features, Diagnostic Evaluation, and Treatment Options. / N.V. Beek, D. Zillikens, E. Schmidt // *Dtsch Arztebl Int.* – 2021. – Vol. 118. – № 24. – P. 413–420.
66. Beier, C. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease / C. Beier, R. Kaufmann // *Arch Dermatol.* – 1999. – Vol. 135. – № 4. – P. 423–427.
67. Berger, EM. Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin / E.M. Berger, H.I. Galadari, A.B. Gottlieb // *J Drugs Dermatol.* – 2007. – Vol. 6. – № 7. – P. 734–736.
68. Bianchi, L. Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol / L. Bianchi, M.S. Chimenti, A. Giunta // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – № 3. – P. 475–476.
69. Bikle, D. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target / D. Bikle, S. Christakos // *Nat Rev Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16. – № 4. – P. 234–252.
70. Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid / H. Zarian, A. Saponeri, A. Michelotto [et al.] // *ISRN Dermatol.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. 237802.

71. Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome / D. Giusti, S. Le Jan, G. Gatouillat [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 26. – № 12. – P. 1240–1247.
72. Bleizgys, A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update) / A. Bleizgys // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 12. – Art. 4415.
73. Blome, C. Classifying the severity of bullous pemphigoid disease / C. Blome, T.M. Klein // *Br J Dermatol.* – 2021. – Vol. 184. – № 6. – P. 997–998.
74. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease / J.C. Lapiere, A. Hirsh, K.B. Gordon [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2000. – Vol. 26. – № 4. – P. 371–374.
75. Bruns, G.R. Serum immunoglobulin E in pemphigus / G.R. Bruns, R.J. Ablin, P.D. Guinan // *J Invest Dermatol.* – 1978. – Vol. 71. – № 3. – P. 217–218.
76. Bullous pemphigoid / D. Myiamoto, C.G. Santi, V. Aoki, C.W. Maruta // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94. – № 2. – P. 133–146.
77. Bullous Pemphigoid and Human Leukocyte Antigen (HLA)-DQA1: A Systematic Review / R. Hesari, D. Thibaut, N. Schur [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – № 3. – Art. e39923.
78. Bullous Pemphigoid Associated with Ischemic Cerebrovascular Accident and Dementia: Exclusive Blistering Lesions on the Upper Hemiparetic Limb / S. Vernal, T. Julio, F. Cruz [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2018. – Vol. 26. – № 2. – P. 179–182.
79. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies / A.L. Schiavo, E. Ruocco, G. Brancaccio [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2013. – Vol. 31. – № 4. – P. 391–399.
80. Bullous pemphigoid: interaction of interleukin 5, anti-basement membrane zone antibodies and eosinophils. A preliminary observation / L. Engineer, K. Bhol, S. Kumari, A. Razzaque Ahmed // *Cytokine.* – 2001. – Vol. 13. – № 1. – P. 32–38.
81. Caetano, L.de V. Recurrent angular cheilitis in a patient with mucocutaneous pemphigus vulgaris / L. de V. Caetano, M.M. Enokihara, A.M. Porro // *Clin Exp Dermatol.* – 2015. – Vol. 40. – № 7. – P. 819–821.

82. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus / C. Boulard, S. Duvert Lehembre, C. Picard-Dahan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 175. – № 1. – P.142–149.
83. Cantorna, M.T. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence / M.T. Cantorna, B.D. Mahon // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2004. – Vol. 229. – № 11. – P. 1136–1142.
84. Cao, S. Variable Response to Naltrexone in Patients with Hailey-Hailey Disease / S. Cao, E. Lilly, S.T. Chen // *JAMA Dermatol* – 2018. – Vol. 154. – № 3. – P. 362–363.
85. Characterization of the thrombin generation profile in systemic lupus erythematosus / A. Kern, E. Barabás, A. Balog [et al.] // *Physiol Int.* – 2017. – Vol. 104. – № 1. – P. 35–41.
86. Chiaravalloti, A. Hailey-Hailey disease and review of management / A. Chiaravalloti, M. Payette // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – Vol. 13. – № 10. – P. 1254–1257.
87. Christian, M.M. Treatment of Hailey-Hailey disease (or benign familial pemphigus) using short pulsed and short dwell time carbon dioxide lasers / M.M. Christian, R.L. Moy // *Dermatol Surg.* – 1999. – Vol. 25. – № 8. – P. 661–663.
88. Chu, A.J. Tissue factor mediates inflammation / A.J. Chu // *Arch Biochem Biophys.* – 2005. – Vol. 440. – № 2. – P. 123–132.
89. Circulating IgA- and IgG-class antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis detected by enzyme-linked immunosorbent assay / E. Vainio, K. Kalimo, T. Reunala [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 1983. – Vol. 275. – № 1. – P. 15–18.
90. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3 / A. Nagel, A. Lang, D. Engel [et al.] // *Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 134. – № 3. – P. 320–330.
91. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment. A multicenter, prospective study / F. Fichel, C. Barbe, P. Joly [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – № 1. – P. 25–33.

92. Clinical features of antinuclear antibody-positive patients with atopic dermatitis / N. Higashi, Y. Niimi, M. Aoki, S. Kawana // *J Nippon Med Sch.* – 2009. – Vol. 76. – № 6. – P. 300–307.
93. Coagulation and Skin Autoimmunity / M. Cugno, A. Borghi, S. Garcovich, A.V. Marzano // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 1407.
94. Combined Deletion of the Vitamin D Receptor and Calcium-Sensing Receptor Delays Wound Re-epithelialization / Y. Oda, L. Hu T. Nguyen [et al.] // *Endocrinology.* – 2017. – Vol. 158. – № 6. – P. 1929–1938.
95. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris / M. Behzad, C. Möbs, A. Kneisel [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166. – № 4. – P. 844–852.
96. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the USA / D.Y. Hsu, J. Brieva, A.A. Sinha [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 174. – № 6. – P. 1290–1298.
97. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid / Y.C. Chan, Y.J. Sun, P.P. Ng, S.H. Tan // *Clin Exp Dermatol.* – 2003. – Vol. 28. – № 6. – P. 651–656.
98. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus / D.F. Murrell, S. Dick, A.R. Ahmed [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – № 6. – P. 1043–1046.
99. Correlation of serum levels of IgE autoantibodies against BP180 with bullous pemphigoid disease activity / N. van Beek, N. Luttmann, F. Huebner [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2017. – Vol. 153. – № 1. – P. 30–38.
100. Crux, N.B. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? / N.B. Crux, S. Elahi // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. 832.
101. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts / D.F. Murrell, B.S. Daniel, P. Joly [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 66. – № 3. – P. 479–485.

102. Dermatology / J.L. Bologna, J.V. Schaffer, L. Cerroni [et al.] – 4th ed. – New York: Elsevier; 2017. – ISBN: 9780323680745. – Текст: непосредственный.
103. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus / C. Probst, W. Schlumberger, W. Stocker [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2009. – Vol. 410. – № 1–2. – P. 13–18.
104. Diagnostic performance of the “MESACUP anti-Skin profile TEST” / O.N. Horváth, R. Varga, M. Kaneda [et al.] // *Eur J Dermatol*. – 2016. – Vol. 26. – № 1. – P. 56–63.
105. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses / R.F. Ghohestani, J.F. Nicolas, P. Rousselle, A.L. Claudi // *Arch Dermatol* – 1997. – Vol. 133. – № 9. – P. 1102–1107.
106. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent / M.J. Brochado, D.F. Nascimento, W. Campos [et al.] // *J Autoimmun*. – 2016. – Vol. 72. – P. 19–24.
107. Diotallevi, F. Skin, Autoimmunity and Inflammation: A Comprehensive Exploration through Scientific Research / F. Diotallevi, A. Offidani // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24. – № 21. – Art. 15857.
108. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid / M. Kamaguchi, H. Iwata, I. Ujiie [et al.] // *Front Med*. – 2018. – Vol. 5. – Art. 20.
109. Disturbances of the expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors cause destruction of the basement membrane in pemphigoid / J. Narbutt, E. Waszczykowska, J. Lukamowicz [et al.] // *Pol J Pathol*. – 2006. – Vol. 57. – № 2. – P. 71–76.
110. Divergent in situ expression of IL-31 and IL-31RA between bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris / E.Z. Ergun, R. Aoki, O.N. Horváth [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2023. – Vol. 32. – № 9. – P. 1412–1419.
111. Does Vitamin D Have a Role in Diabetes? / T.M. Abugoukh, A.A. Sharaby, A.O. Elshaikh [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – Art. e30432.

112. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review / K. Shah, V.P. Varna, U. Sharma, D. Mavalankar // *QJM*. – 2022. – Vol. 115. – № 10. – P. 665–672.
113. Downs, A. Smoothbeam laser treatment may help improve hidradenitis suppurativa but not Hailey-Hailey disease / A. Downs // *J Cosmet Laser Ther*. – 2004. – Vol. 6. – № 3. – P. 163–164.
114. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol / K. Heelan, F. Al-Mohammedi, M.J. Smith [et al.] // *JAMA Dermatol*. – 2014. – Vol. 150. – № 7. – P. 703–708.
115. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris / M. Olszewska, Z. Kolacinska-Strasz, J. Sulej [et al.] // *Am J Clin Dermatol*. – 2007. – Vol. 8. – № 2. – P. 85–92.
116. Efficacy of Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: a single-center case study / S. Baum, A. Debby, S. Gilboa [et al.] // *Dermatology*. – 2016. – Vol. 232. – № 5. – P. 578–585.
117. Efficacy of magnesium chloride in the treatment of Hailey-Hailey disease: from serendipity to evidence of its effect on intracellular Ca(2+) homeostasis / A. Borghi, A. Rimessi, S. Minghetti [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2015. – Vol. 54. – № 5. – P. 543–548.
118. El-Komy, M.H. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris / M.H. El-Komy, N. Samir, O. Shaker // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2013. – Vol. 28. – № 7. – P. 859–863.
119. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia / M. Wakugawa, K. Nakamura, H. Hino [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2000. – Vol. 143. – № 1. – P. 112–116.
120. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis / M. Cugno, A.V. Marzano, M. Lorini [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – Art. e111862.

121. Eosinophil Cationic Protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome / D. Giusti, G. Gatouillat, S. Le Jan [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – Art. 4833.
122. Eosinophil cationic protein levels parallel coagulation activation in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid / A. Tedeschi, A.V. Marzano, M. Lorini [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – № 4. – P. 813–817.
123. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure / C. Moosbauer, E. Morgenstern, S.L. Cuvelier [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – № 3. – P. 995–1002.
124. Eosinophils are a major source of interleukin-31 in bullous pemphigoid / U. Rüdrieh, M. Gehring, E. Papakonstantinou [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol. 98. – № 8. – P. 766–771.
125. Eosinophils mediate tissue injury in autoimmune skin disease bullous pemphigoid / L. Lin, B.J. Hwang, D.A. Culton [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2018. – Vol. 138. – № 5. – P. 1032–1043.
126. Eosinophils, Basophils, and Neutrophils in Bullous Pemphigoid / M.M. Limberg, T. Weihrauch, N. Gray [et al.] // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13. – № 7. – Art. 1019.
127. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis / M. Eskin-Schwartz, M. Drozhdina, 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.
128. Eskin-Schwartz, M. Epidermolytic ichthyosis sine epidermolysis / M. Eskin-Schwartz, M. Drozhdina, O. Sarig // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – № 5. – Art. S67.
129. Establishing cut-off values for mild, moderate and severe disease in patients with pemphigus using the Pemphigus Disease Area Index / R.L. Krain, C.E. Bax, S. Chakka [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2021. – Vol. 184. – № 5. – P. 975–977.
130. Evaluation of Vitamin D Status in Newly Diagnosed Pemphigus Vulgaris Patients / M. Zarei, M.H. Javanbakht, C. Chams-Davatchi [et al.] // *Iran J Public Health.* – 2014. – Vol. 43. – № 11. – P. 1544–1549.

131. Evidence for vitamin D deficiency and increased fractures' prevalence in autoimmune bullous skin diseases / A.V. Marzano, V. Trevisan, C. Eller-Vainicher [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. – № 3. – P. 688–691.
132. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes / A. Bundhoo, S. Pavaglio, E. Rafti [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2015. – Vol. 45. – № 6. – P. 1085–1098.
133. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease / M. Fernández Guarino, A.M. Ryan, A. Harto [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2008. – Vol. 19. – № 5. – P. 288–290.
134. Factors associated with the activity and severity of bullous pemphigoid: a review / Y. Liu, Y. Wang, X. Chen [et al.] // *Ann Med.* – 2020. – Vol. 52. – № 3–4. – P. 55–62.
135. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease): successful treatment with carbon dioxide laser / G. Kukova, B. Homey, D. Bruch-Gerharz, E. Diedrichson // *Hautarzt.* – 2011. – Vol. 62. – № 4. – P. 258–261.
136. Farnaghi, F. Correlation of dermal and blood eosinophilia with bullous pemphigoid disease severity / F. Farnaghi, A.H. Ehsani, K. Kamyab-Hesary // *Int J Womens Dermatol.* – 2020. – Vol. 6. – № 3. – P. 171–175.
137. Finkelman, F.D. Identification of IgE as the Allergy Associated Ig Isotype / F.D. Finkelman // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 198. – № 1. – P. 3–4.
138. Frew, J.W. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / J.W. Frew, L.K. Martin, D.F. Murrell // *Dermatol Clin.* – 2011. – Vol. 29. – № 4. – P. 599–606.
139. Fuertes de Vega, I. Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines / I. Fuertes de Vega, P. Iranzo-Fernández, J.M. Mascaró-Galy // *Actas Dermosifiliogr.* – 2014. – Vol. 105. – № 4. – P. 328–346.
140. Futei, Y. Use of domain-swapped molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris / Y. Futei, M. Amagai, M. Sekiguchi [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – № 5. – P. 829–834.

141. gE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases / N. van Beek, F.S. Schulze, D. Zillikens, E. Schmidt // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12. – № 3. – P. 267–277.
142. Genetics and Omics Analysis of Autoimmune Skin Blistering Diseases / M. Olbrich, A. Künstner, M. Witte [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 2327.
143. Geographical foci and epidemiological changes of pemphigus vulgaris in four decades in Southeastern Brazil / B.S. Celere, S. Vernal, M.J.F. Brochado [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2017. – Vol. 56. – № 12. – P. 1494–1496.
144. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – № 2. – P. 394–415.
145. Gomez, G. Current Strategies to Inhibit High Affinity FcεRI-Mediated Signaling for the Treatment of Allergic Disease / G. Gomez // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 175.
146. Gosink, J. Multiplex serological diagnostics in autoimmune skin-blistering diseases / J. Gosink, W. Schlumberger // *MEDLAB Magazine.* – 2016. – Vol. 4. – P. 28–30.
147. Gough, S.C. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action / S.C. Gough, M.J. Simmonds // *Curr Genom.* – 2007. – Vol. 8. – № 7. – P. 453–465.
148. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index / T. Shimizu, T. Takebayashi, Y. Sato [et al.] // *J Dermatol.* – 2014. – Vol. 41. – № 11. – P. 969–973.
149. Grover, S. Scoring systems in pemphigus / S. Grover // *Indian J Dermatol.* – 2011. – Vol. 56. – № 2. – P. 145–149.
150. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / P. Płudowski, B. Kos-Kudła, M. Walczak [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. – № 3. – Art. 695.

151. Hailey-Hailey Disease Masquerading as Intertriginous Candidiasis for 10 years / M. Villacorta, B.P. Smirnov, J.M. Conde, C.H. Nousari // *Journal of the American osteopathic college of dermatology*. – 2016. – Vol. 35. – P. 30–33.
152. Hailey-Hailey disease successfully treated with vitamin D oral supplementation / M. Matteo, M. Scalvenzi, D. Russo [et al.] // *Dermatol Ther*. – 2019. – Vol. 32. – № 1. – Art. e12767.
153. Hailey-Hailey disease treated with methotrexate / A. D’Errico, D. Bonciani, V. Bonciolini [et al.] // *J Dermatol Case Reports*. – 2012. – Vol. 6. – № 2. – P. 49–51.
154. Harman, K.E. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017 / K.E. Harman, D. Brown, L.S. Exton [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2017. – Vol. 177. – № 5. – P. 1170–1201.
155. Harry, G.J. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment / G.J. Harry, A.D. Kraft // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2008. – Vol. 4. – № 10. – P. 1265–1277.
156. Hashimoto, T. Regulatory T-cell deficiency and autoimmune skin disease: beyond the scurfy mouse and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / T. Hashimoto, H. Takahashi, S. Sakaguchi // *J Allergy Clin Immunol*. – 2018. – Vol. 142. – № 6. – P. 1754–1756.
157. Helm, T. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease) Treatment & Management. Secondary Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease) Treatment & Management / T. Helm // *Medscape*. – 2024. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1063224-treatment?form=fpf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 05.09.2024)
158. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population / Z. Párnická, D. Švecová, J. Javor [et al.] // *Int J Immunogenet*. – 2013. – Vol. 40. – № 6. – P. 471–475.
159. HLA Haplotype Validator for quality assessments of HLA typing / K. Osoegawa, S.J. Mack, J. Udell [et al.] // *Hum Immunol*. – 2016. – Vol. 77. – № 3. – P. 273–282.

160. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population / A.A. Chagury, L.U. Sennes, J.M. Gil [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2018. – Vol. 30. – № 1. – P. 8–12.
161. HLAs in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers? / E. Rajaei, M.T. Jalali, S. Shahrabi [et al.] // *Curr Rheumatol Rev.* – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 269–276.
162. Ho, D. Successful botulinum toxin (onabotulinumtoxinA) treatment of Hailey-Hailey disease / D. Ho, J. Jagdeo // *J Drugs Dermatol.* – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 68–70.
163. Huang, A. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond / A. Huang, R.K. Madan, J. Levitt // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 74. – № 4. – P. 746–753.
164. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεRI, in bullous pemphigoid / K.N. Messingham, H.M. Holahan A.S. Frydman [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – № 9. – Art. e107725.
165. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4 / P.I. Song, Y.M. Park, T. Abraham [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2002. – Vol. 119. – № 2. – P. 424–432.
166. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes / A. Parameswaran, K. Attwood, R. Sato [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 172. – № 3. – P. 729–738.
167. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules / P.J. Koch, M.J. Walsh, M. Schmelz [et al.] // *Eur J Cell Biol.* – 1990. – Vol. 53. – № 1. – P. 1–12.
168. IgE blockade in autoimmunity: omalizumab induced remission of bullous pemphigoid / T. James, S. Salman, B. Stevenson [et al.] // *Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 198. – P. 54–56.
169. IgE recognition of bullous pemphigoid (BP)180 and BP230 in BP patients and elderly individuals with pruritic dermatoses / L. Fania, G. Caldarola, R. Muller [et al.] // *Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 143. – № 3. – P. 236–245.

170. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis / P. Schmid-Grendelmeier, S. Fluckiger, R. Disch [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – № 5. – P. 1068–1075.
171. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris / S. Spaeth, R. Riechers, L. Borradori [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – № 6. – P. 1183–1188.
172. Ikeda, S. Successful management of Hailey-Hailey disease with potent topical steroid ointment / S. Ikeda, Y. Suga, H. Ogawa // *J Dermatol Sci.* – 1993. – Vol. 5. – № 3. – P. 205–211.
173. IL-17A is functionally relevant and a potential therapeutic target in bullous pemphigoid / L. Chakievska, M.M. Holtsche, A. Künstner [et al.] // *J Autoimmun.* – 2019. – Vol. 96. – P. 104–112.
174. Immunogenetics of HLA class II in Israeli patients with adult-onset Type 1 diabetes mellitus / D. Hirsch, R. Narinski, T. Klein [et al.] // *Hum Immunol.* – 2007. – Vol. 68. – № 7. – P. 616–622.
175. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid / E. Cozzani, G. Gasparini, G. Di Zenzo, A. Parodi // *Eur J Dermatol.* – 2018. – Vol. 28. – № 4. – P. 440–448.
176. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients / R. Valenta, D. Maurer, R. Steiner [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1996. – Vol. 107. – № 2. – P. 203–208.
177. Immunosuppressive Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃: Preferential Inhibition of Th1 Functions / J.M. Lemire, D.C. Archer, L. Beck, H.L. Spiegelberg // *J Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – 6 Suppl. – P. 1704–1708.
178. Immunotherapy for Pemphigus: Present and Future / H. Yuan, M. Pan, H. Chen, X. Mao // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – Art. 901239.
179. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study / Y.W. Yang, Y.H. Chen, S. Xirasagar, H.C. Lin // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – № 2. – P. 319–323.
180. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (INCidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid)

study / M. Cugno, A.V. Marzano, P. Bucciarelli [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 115. – № 1. – P. 193–199.

181. Influence of cigarette smoking on pemphigus - a systematic review and pooled analysis of the literature / O. Lai, A. Recke, D. Zillikens, M. Kasperkiewicz // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – № 8. – P. 1256–1262.

182. Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease / E. Martínez-Ojinaga, M. Fernández-Prieto, M. Molina [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 13. – № 1. – Art. 91.

183. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism / J. Schaubert, R.A. Dorschner, A.B. Coda [et al.] // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – № 3. – P. 803–811.

184. Insights into the Procoagulant Profile of Patients with Systemic Lupus Erythematosus without Antiphospholipid Antibodies / E. Monzón Manzano, I. Fernández-Bello, R. Justo Sanz [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 10. – Art. 3297.

185. Interactions of eosinophil granule proteins with skin: limits of detection, persistence, and vasopermeabilization / M.D. Davis, D.A. Plager, T.J. George [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – № 5. – P. 988–994.

186. Interleukin-16 expression and release in bullous pemphigoid / A. Frezzolini, G. Cianchini, M. Ruffelli [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 137. – № 3. – P. 595–600.

187. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid / M. Masmoudi, M. Vaillant, S. Vassileva [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2021. – Vol. 184. – № 6. – P. 1106–1112.

188. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus / M. Pfitze, A. Niedermeier, M. Hertl, R. Eming // *Eur J Dermatol.* – 2007. – Vol. 17. – № 1. – P. 4–11.

189. Joly, P. Pemphigus group (*vulgaris*, *vegetans*, *foliaceus*, *herpetiformis*, *brasiliensis*) / P. Joly, N. Litrowski // *Clin Dermatol.* – 2011. – Vol. 29. – № 4. – P. 432–436.

190. Karakioulaki, M. Advancements in Bullous Pemphigoid Treatment: A Comprehensive Pipeline Update / M. Karakioulaki, K. Eyerich, A. Patsatsi // *Am J Clin Dermatol.* – 2024. – Vol. 25. – № 2. – P. 195–212.
191. Kasperska-Zajac, A. IL-6 transsignaling in patients with chronic spontaneous urticaria / A. Kasperska-Zajac, A. Grzanka, A. Damasiewicz-Bodzek // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – № 12. – Art. e0145751.
192. Keratinocyte binding assay identifies anti-desmosomal pemphigus antibodies where other tests are negative / F. Giurdanella, A.M. Nijenhuis, G.F.H. Diercks [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 839.
193. Kraft, S. New developments in FcεpsilonRI regulation, function and inhibition / S. Kraft, J.P. Kinet // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7. – № 5. – P. 365–378.
194. Kridin, K. Mortality and cause of death in patients with pemphigus / K. Kridin, S.Z. Sagi, R. Bergman // *Acta Derm Venereol.* – 2017. – Vol. 97. – № 5. – P. 607–611.
195. Kridin, K. The usefulness of indirect immunofluorescence in pemphigus and the natural history of patients with initial false-positive results: a Retrospective Cohort Study / K. Kridin, R. Bergman // *Front Med (Lausanne).* – 2018. – Vol. 5. – Art. 266.
196. Laffitte, E. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? / E. Laffitte, R.G. Panizzon // *Arch Dermatol.* – 2004. – Vol. 140. – № 10. – Art. 1282.
197. Levi, M. Two-way interactions between inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll // *Trends Cardiovasc Med.* – 2005. – Vol. 15. – № 7. – P. 254–259.
198. Lichenoid paraneoplastic pemphigus associated with follicular lymphoma without detectable autoantibodies / J.M. Lim, J.H. Kim, T. Hashimoto, S.C. Kim // *Clin Exp Dermatol.* – 2018. – Vol. 43. – № 5. – P. 613–615.
199. Łukasik, Z.M. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders / Z.M. Łukasik, M. Makowski, J.S. Makowska // *Rheumatol Int.* – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 959–974.
200. Magro, F. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease / F. Magro, J.B. Soares, D. Fernandes // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 7. – P. 4857–4872.

201. Management of familial benign chronic pemphigus / H. Arora, F. Bray, J. Cervantes, L.A. Falto Aizpurua // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 281–290.
202. Medhasi, S. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections / S. Medhasi, N. Chantratita // *J Immunol Res.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. 9710376.
203. Messingham, K.N. The Intersection of IgE Autoantibodies and Eosinophilia in the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid / K.N. Messingham, T.P. Crowe, J.A. Fairley. // *Front Immunol.* – 2019 – Vol. 10. – Art. 2331.
204. Mi, Z. Advances in the immunology and genetics of leprosy / Z. Mi, H. Liu, F. Zhang // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 567.
205. Milani-Nejad, N. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review / N. Milani-Nejad, M. Zhang, J. Kaffenberger // *Eur J Dermatol.* – 2017. – Vol. 27. – № 5. – P. 472–481.
206. Multicenter prospective study on multivariant diagnostics of autoimmune bullous dermatoses using the BIOCHIP technology / N. van Beek, S. Krüger, T. Fuhrmann [et al.] // *Am J Dermatopathol.* – 2020. – Vol. 83. – № 5. – P. 1315–1322.
207. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update / G. Genovese, G. Di Zenzo, E. Cozzani [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 1506.
208. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides / M. Kasperkiewicz, C. Dährich, C. Probst [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 66. – № 4. – P. 583–588.
209. Oda, H. Evolution: structural and functional diversity of cadherin at the adherens junction / H. Oda, M. Takeichi // *J Cell Biol.* – 2011. – Vol. 193. – № 7. – P. 1137–1146.
210. Olewicz-Gawlik, A. Self-reactive IgE and anti-IgE therapy in autoimmune diseases / A. Olewicz-Gawlik, A. Kowala-Piaskowska // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1112917.

211. Oral glycopyrrolate for the treatment of Hailey-Hailey disease / M. Kaniszewska, R. Rovner, A. Arshanapalli, R. Tung // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. – № 3. – P. 328–329.
212. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases / M.B. Mustafa, S.R. Porter, B.R. Smoller, C. Sitaru // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Vol. 14. – № 10. – P. 930–951.
213. Pan, M. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris / M. Pan, X. Liu, J. Zheng // *Clin Exp Dermatol.* – 2011. – Vol. 36. – № 7. – P. 703–707.
214. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris / K. Tsunoda, T. Ota, M. Saito [et al.] // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 179. – № 2. – P. 795–806.
215. Patient Quality of Life Improvement in Bullous Disease: A Review of Primary Literature and Considerations for the Clinician / J.J. Padniewski, R.L. Shaver, B. Schultz, D.R. Pearson // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2022. – Vol. 15. – P. 27–42.
216. Pemphigus / M. Kasperkiewicz, C.T. Ellebrecht, H. Takahashi [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017. – Vol. 3. – Art. 17026.
217. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, D. Comaneshter [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 78. – № 6. – P. 1084–1089.e1.
218. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score / Z. Rahbar, M. Daneshpazhooh, M. Mirshams-Shahshahani [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – № 3. – P. 266–272.
219. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas) / V. Ruocco, E. Ruocco, S. Caccavale [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2015. – Vol. 33. – № 4. – P.471–476.
220. Pemphigus vulgaris / A.M. Porro, C.A. Seque, M.C.C. Ferreira [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94. – № 3. – P. 264–278.
221. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-a region genes: mapping by microsatellite markers / E. Slomov, R. Loewenthal, I. Goldberg [et al.] // *Hum Immunol.* – 2003. – Vol. 64. – № 8. – P. 771–779.

222. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies / E. Ruocco, R. Wolf, V. Ruocco [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2013. – Vol. 31. – № 4. – P. 382–390.
223. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies / D. Didona, R. Maglie, R. Eming, M. Hertl // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 1418.
224. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by the European dermatology forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) / M. Hertl, H. Jedlickova S. Karpati [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – № 3. – P. 405–414.
225. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease) / R. Ruiz-Rodriguez, J.G. Alvarez, P. Jaén [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 47. – № 5. – P. 740–742.
226. PNP with Waldenström's macroglobulinaemia / G.K. Perera, S. Devereux, G. Mufti [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2005. – Vol. 30. – № 1. – P. 27–29.
227. Polymorphisms in HLA class II genes are associated with susceptibility to *Staphylococcus aureus* infection in a white population / G.N. DeLorenze, C.L Nelson, W.K. Scott [et al.] // *J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 213. – № 5. – P. 816–823.
228. Porro, A.M. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology / A.M. Porro, G.H. Filho, C.G. Santi. // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94. – № 2, Suppl. 1. – P. 20–32.
229. Pretel-Irazabal, M. Carbon dioxide laser treatment in Hailey-Hailey disease: a series of 8 patients / M. Pretel-Irazabal, J.M. Lera-Imbuluzqueta, A. Espana-Alonso // *Actas Dermosifiliogr.* – 2013. – Vol. 104. – № 4. – P. 325–333.
230. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid / P. Bernard, F. Antonicelli, C. Bedane [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149. – № 5. – P. 533–540.

231. Quality of life in Greek patients with autoimmune bullous diseases assessed with ABQOL and TABQOL indexes / A. Patsatsi, M. Kokolios, A. Kyriakou [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2017. – Vol. 97. – № 9. – P. 1145–1147.
232. Rajpara, S.M. Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol / S.M. Rajpara, C.M. King // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – № 4. – P. 816–817.
233. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris / C. Chams-Davatchi, N. Esmaili, M. Daneshpazhooh [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 57. – № 4. – P. 622–628.
234. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris / C. Chams-Davatchi, A. Mortazavizadeh, M. Daneshpazhooh [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – № 10. – P. 1285–1292.
235. Rao, P.N. Pulse therapy and its modifications in pemphigus: a six year study / P.N. Rao, T.S. Lakshmi // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2003. – Vol. 69. – № 5. – P. 329–333.
236. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus / M. Rosenbach, F. Murrell, C. Bystryn [et. al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 10. – P. 2404–2410.
237. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, M. Khamaisi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 75. – № 5. – P. 925–930.
238. Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) with the addition of systemic cyclosporine / S. Varada, M.K. Ramirez-Fort, Y. Argobi, A.D. Simkin // *J Cutan Med Surg.* – 2015. – Vol. 19. – № 2. – P. 163–166.
239. Reynolds, J.A. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: hope beyond the hype? / J.A. Reynolds, I.N. Bruce // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – Vol. 56. – № 2. – P. 178–186.
240. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions / L.A. Anderson, R.M. Pfeiffer, O. Landgren [et al.] // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – № 5. – P. 822–828.

241. Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature / N. Kremer, I. Snast, E.S. Cohen [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 209–216.
242. Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: a multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients / Y. Kurihara, J. Yamagami, T. Funakoshi [et al.] // *J Dermatol.* – 2019. – Vol. 46. – № 2. – P. 124–130.
243. Role of Human Leukocyte Antigen Class II in Antibody-Mediated Skin Disorders / A. Sernicola, R. Mazzetto, J. Tartaglia [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59. – № 11. – Art. 1950.
244. *Rook's Textbook of Dermatology* / C. Griffiths, J. Barker, T. Bleiker [et al.]. – 10th Edition. – Wiley-Blackwell, 2024. – 4864 p. – ISBN: 978-1119709213. – Текст: непосредственный.
245. Rosendaal, F.R. Venous thrombosis in the elderly / F.R. Rosendaal, A. Van Hylckama Vlieg, C.J.M. Doggen // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – Suppl 1. – P. 310–317.
246. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid / E. Schmidt, M. Goebeler, M. Hertl [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2015. – Vol. 13. – № 7. – P. 713–727.
247. Sánchez-Pérez, J. Pemphigus / J. Sánchez-Pérez, A. García-Díez // *Actas Dermosifiliogr.* – 2005. – Vol. 96. – № 6. – P. 329–356.
248. Sand, C. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease / C. Sand, H.K. Thomsen // *Arch Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – № 11. – P. 1401–1402.
249. Sanjuan, M.A. Role of IgE in autoimmunity / M.A. Sanjuan, D. Sagar, R. Kolbeck // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – № 6. – P. 1651–1661.
250. Sar-Pomian, M. The Significance of Scalp Involvement in Pemphigus: A Literature Review / M. Sar-Pomian, L. Rudnicka, M. Olszewska // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. 6154397.

251. Saschenbrecker, S. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases / S. Saschenbrecker, I. Karl, L. Komorowski [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 1974.
252. Schmidt, E. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases / E. Schmidt, D. Zillikens // *Dtsch Arztebl Int.* – 2011. – Vol. 108. – № 23. – P. 399–405.
253. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita / L. Komorowski, R. Müller A. Vorobyev [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – № 3. – P. e89–95.
254. Sensitivity to change and correlation between the autoimmune bullous disease quality-of-life questionnaires ABQOL and TABQOL, and objective severity scores / L. Ferries, A. Gillibert, S. Duvert-Lehembre [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 183. – № 5. – P. 944–945.
255. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy / N. van Beek, K. Rentzsch, C. Probst [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2012. – Vol. 7. – Art. 49.
256. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH₂- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain / S. Hofmann, S. Thoma-Uszynski, T. Hunziker [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2002. – Vol. 119. – № 5. – P. 1065–1073.
257. Shahgheibi, S. The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: Results from a randomized placebo-controlled trial / S. Shahgheibi, F. Farhadifar, B. Pouya // *J Res Med Sci.* – 2016. – Vol. 21. – Art. 2.
258. Shukla, S.K. Complex host genetic susceptibility to *Staphylococcus aureus* infections / S.K. Shukla, W. Rose, S.J. Schrodi // *Trends Microbiol.* – 2015. – Vol. 23. – № 9. – P. 529–536.
259. Side effects of steroid-sparing agents in patients with bullous pemphigoid and pemphigus: A systematic review / F.A.P. Zeng, A. Wilson, T. Sheriff, D.F. Murrell // *JAAD Int.* – 2022. – Vol. 9. – P. 33–43.

260. Sinha, A.A. Pemphigus vulgaris: approach to treatment / A.A. Sinha, M.B Hoffman, E.C. Janicke // *Eur J Dermatol.* – 2015. – Vol. 25. – № 2. – P.103–113.
261. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review / S. Tavakolpour, H. Mahmoudi, K. Balighi [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 131–138.
262. Skin autoimmunity and blood coagulation / M. Cugno, A. Tedeschi, R. Asero [et al.] // *Autoimmunity.* – 2010. – Vol. 43. – № 2. – P. 189–194.
263. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey-Hailey disease after tacrolimus therapy / V. von Felbert, M. Hampl, C. Talhari [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. – № 3. – P. e5–e7.
264. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease / V.A. Holst, K.P. Fair, B.B. Wilson, J.W. Patterson // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – № 2, Pt. 2. – P. 368–371.
265. Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population / S.Y. Zhang, X.Y. Zhou, X.L. Zhou [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. – Vol. 180. – № 4. – P. 828–835.
266. Successful treatment of refractory Hailey-Hailey disease with a 595-nm pulsed dye laser: a series of 7 cases / K.M. Hunt, J.D. Jensen, S.B. Walsh [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 72. – № 4. – P. 735–737.
267. Tang, T.S. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? / T.S. Tang, T. Bieber, H.C. Williams // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – № 5. – P. 1209–1215.e2.
268. Tavakolpour, S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? / S. Tavakolpour // *Int Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 53. – P. 133–142.
269. The autoimmune skin disease bullous pemphigoid: The role of mast cells in autoantibody-induced tissue injury / H. Fang, Y. Zhang, N. Li [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9 – Art. 407.
270. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators /

L.S. Chan, A.R. Ahmed, G.J. Anhalt [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2002. – Vol. 138. – № 3. – P. 370–379.

271. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial / N.O. Mansour, A.A. Mohamed M. Hussein [et al.] // *Pharmacol Res Perspect.* – 2020. – Vol. 8. – № 6. – Art. e00679.

272. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review / C.Y. Yang, P.S. Leung, I.E. Adamopoulos, M.E. Gershwin // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 45. – № 2. – P. 217–226.

273. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis / L. Atzmony, E. Hodak, Y.A. Leshem [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73. – № 2. – P. 264–271.

274. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease / K.T. Amber, M. Valdebran, K. Kridin, S.A. Grando // *Front Med.* – 2018. – Vol. 5. – Art. 201.

275. The Role of VD/VDR Signaling Pathway in Autoimmune Skin Diseases / Y. Zeng, S. Yang, Y. Liu [et al.] // *Mini Rev Med Chem.* – 2023. – Vol. 23. – № 6. – P. 652–661.

276. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art / C. Argano, L. Mirarchi, S. Amodeo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 20. – Art. 15485.

277. The value of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of pemphigus and bullous pemphigoid in Turkish patients / B. Özkesici, D. Mutlu, L. Donmez, S. Uzun // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2017. – Vol. 25. – № 3. – P. 202–209.

278. Thrombin-induced increase in albumin permeability across the endothelium / J.G. Garcia, A. Siflinger-Birnboim, R. Bizios [et al.] // *J Cell Physiol.* – 1986. – Vol. 128. – № 1. – P. 96–104.

279. Thrombin's enzymatic activity increases permeability of endothelial cell monolayers / M.A. DeMichele, D.G. Moon, J.W. Fenton 2nd, F.L. Minnear // *J Appl Physiol* (1985). – 1990. – Vol. 69. – № 5. – P. 1599–1606.

280. Tissue factor in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid: link between immune and coagulation system in subepidermal autoimmune bullous diseases / A. Zebrowska, M. Wagrowska-Danilewicz, M. Danilewicz [et al.] // *Mediat Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 870428.
281. Topical tacrolimus and 50% zinc oxide paste for Hailey-Hailey disease: less is more / C. Pagliarello, A. Paradisi, C. Dianzani [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2012. – Vol. 92. – № 4. – P. 437–438.
282. Topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease / P. Rocha, A. Fidalgo, J. Baptista [et al.] // *Int J Tissue React.* – 2005. – Vol. 27. – № 4. – P. 151–154.
283. Tran, K.D. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients / K.D. Tran, J.E. Wolverton, N.A. Soter // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – № 4. – P. 916–921.
284. Treatment of severe Hailey-Hailey disease with apremilast / J. Kieffer, F. Le Duff, H. Montaudié [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154. – № 12. – P. 1453–1456.
285. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) / P. Joly, B. Horváth, A. Patsatsi // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34. – № 9. – P. 1900–1913.
286. Value of BIOCHIP technology in the serological diagnosis of pemphigoid gestationis / C.D. Sadik, H.H. Pas, M.K. Bohlmann [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2017. – Vol. 97. – № 1. – P. 128–130.
287. van Beek, N. Diagnosis of autoimmune bullous diseases / N. van Beek, D. Zillikens, E. Schmidt // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2018. – Vol. 16. – № 9. – P. 1077–1091.
288. Vitamin D and autoimmune diseases / R. Illescas-Montes, L. Melguizo-Rodríguez, C. Ruiz [et al.] // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 233. – P. 116744.
289. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases / L. Athanassiou, I. Kostoglou-Athanassiou, M. Koutsilieris, Y. Shoenfeld // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13. – № 4. – Art. 709.

290. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist / L. Barrea, M.C. Savanelli, C. Di Somma [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 195–205.
291. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / A. AlSubai, M.H. Baqai, H. Agha [et al.] // *SAGE Open Medicine*. – 2023. – Vol. 11. – Art. 2050312123121093.
292. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences / G. Ruiz-Irastorza, M. Egurbide, N. Olivares [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47. – № 6. – P. 920–923.
293. Vitamin D status in bullous pemphigoid patients / S. Tukaj, E. Schmidt, A. Recke [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2013. – Vol. 168. – № 4. – P. 873–874.
294. Vitamin D status in patients with autoimmune bullous dermatoses: A meta-analysis / M. Yang, H. Wu, M. Zhao [et al.] // *J Dermatolog Treat*. – 2022. – Vol. 33. – № 3. – P. 1356–1367.
295. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system / M.T. Cantorna, Y. Zhu, M. Froicu, A. Wittke // *Am J Clin Nutr*. – 2004. – Vol. 80. – Suppl. 6. – P. 1717S–1720S.
296. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? / B. Prietl, S. Pilz, M. Wolf [et al.] // *Isr Med Assoc J*. – 2010. – Vol. 12. – № 3. – P. 136–139.
297. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats / J. Feige, T. Moser, L. Bieler [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 3. Art. 783.
298. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf [et al.] // *Curr Opin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 10. – № 4. – P. 482–496.
299. Vodo, D. The genetics of pemphigus vulgaris / D. Vodo, O. Sarig, E. Sprecher // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – Art. 226.
300. Whitacre, C.C. A gender gap in autoimmunity / C.C. Whitacre, S.C. Reingold, P.A. O’Looney // *Science*. – 1999. – Vol. 283. – № 5406. – P. 1277–1288.

301. Witte, M. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases / M. Witte, D. Zillikens, E. Schmidt // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – Art. 296.
302. Woolf, B. On estimating the relationship between blood group and disease / B. Woolf // *Am J Hum Genet*. – 1955. – Vol. 19. – P. 251–253.
303. Zhao, C.Y. Pemphigus Vulgaris: An Evidence-Based Treatment Update / C.Y. Zhao, D.F. Murrell // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75. – № 3. – P. 271–284.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета, использованная в исследовании для определения Dermatology Life Quality Index

Наша цель – определить влияние дерматологического заболевания на Вашу жизнь. Пожалуйста, дайте ответ на каждый вопрос. При ответе учитывайте Ваше состояние на протяжении прошедшей недели.

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно

- Незначительным образом
 - Нет
5. Как сильно повлияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?
- Очень сильно
 - Достаточно сильно
 - Незначительным образом
 - Нет
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?
- Очень сильно
 - Достаточно сильно
 - Незначительным образом
 - Нет
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?
- Да
 - Нет
8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?
- Сильно
 - Незначительно
 - Не беспокоило
9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?
- Очень сильно
 - Достаточно сильно
 - Незначительным образом
 - Нет

10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

Интерпретация результатов

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов:

- очень сильно – 3 балла;
- достаточно сильно – 2 балла;
- незначительным образом – 1 балл;
- нет – 0.

При ответе на Вопрос №7 ответ «Да» оценивается как 3 балла, «Нет» – 0.

Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. Чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента:

- 0–1 балл – кожное заболевание не влияет на жизнь пациента;
- 2–5 баллов – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента;
- 6–10 баллов – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента;

- 11–20 баллов – заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента;
- 21–10 баллов – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.