

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М.СЕЧЕНОВА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

АЛЛЕНОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

**Дифференциальная диагностика буллёзных дерматозов на основе
изучения клинико-морфологической картины кожи
неинвазивными методами исследований**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

14.03.03 – патологическая физиология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

Теплюк Наталия Павловна,
доктор медицинских наук, профессор

Ткаченко Сергей Борисович,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология аутоиммунных буллезных дерматозов	13
1.2 Этиология и патогенез аутоиммунных буллезных дерматозов	15
1.3 Классификация и клинические особенности аутоиммунных буллезных дерматозов	19
1.4 Методы дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов	26
1.5 Особенности применения и возможности неинвазивных методов в дерматологии.....	33
1.5.1 Ультразвуковое дермасканирование	33
1.5.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия	35
1.5.3 Патофизиологические аспекты применения неинвазивных методов.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Общая характеристика больных	40
2.2 Структура исследования	43
2.3 Стандартные методы морфологической диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов	44
2.4 Изучаемые неинвазивные методы диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов	46
2.4.1 Ультразвуковое дермасканирование	46
2.4.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия	47
2.4.3 Методика проведения исследования морфологии кожи неинвазивными методами.....	50
2.5 Статистическая обработка полученных данных	52

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1 Клиническая характеристика пациентов.....	53
3.2 Гистологическая картина кожи при аутоиммунной пузырчатке, буллезном пемфигоиде Левера, хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли, IgA-линейном дерматозе	59
3.3 Методика описания гистологических признаков и шкала их оценки.....	61
3.4 Результаты гистологического исследования: выявляемость признаков, диагностические заключения	62
3.5 Результаты ультразвукового дермасканирования кожи при изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозах	64
3.5.1 Ультразвуковые признаки, частота их выявления, сопоставление с данными гистологического исследования.....	64
3.5.2 Диагностические заключения на основе ультразвукового дермасканирования	70
3.5.3 Соответствие ультразвуковых диагнозов гистологическим.....	72
3.5.4 Возможности дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с помощью ультразвукового дермасканирования	73
3.6 Результаты конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозах.....	74
3.6.1 КЛСМ-признаки, частота их выявления, сопоставление с данными гистологического исследования	74
3.6.2 Диагностические заключения на основе конфокальной лазерной сканирующей микроскопии	84
3.6.3 Соответствие КЛСМ-диагнозов гистологическим	85
3.6.4 Возможности дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии	87

3.7 Алгоритм дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с использованием ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.....	87
3.8 Возможности изучения патофизиологических механизмов аутоиммунных буллезных дерматозов с применением ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.....	91
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Буллёзные дерматозы — группа наследственных или приобретенных заболеваний, среди которых особое место занимают аутоиммунные буллёзные дерматозы (АБД), характеризующиеся большим разнообразием форм, сложностью диагностики, крайне тяжелым и упорным течением, а также высокой летальностью при некоторых их вариантах [36, 37, 126,158].

Несмотря на относительно низкую распространенность, АБД являются серьезной медицинской и социальной проблемой, поскольку их диагностика часто затруднена и они протекают крайне тяжело, значительно ухудшают качество жизни пациентов, часто приводят к инвалидизации, имеют высокую частоту осложнений (в том числе развивающихся вследствие побочных эффектов применяемой лекарственной терапии), а также высокие показатели летальности [36, 37, 126]. Общая заболеваемость по группе АБД составляет 4,19 случаев на 100 тыс. населения, смертность — 6–40% [16, 126, 133, 149, 193].

В основе патогенеза АБД лежит выработка аутоантител к различным структурам кожи, что приводит к появлению характерных высыпаний в виде пузырей. Разнообразные варианты АБД отличаются этиологическими, морфологическими, патофизиологическими и, соответственно, клиническими особенностями и прогнозом [7, 36, 117, 169]. Наиболее частые формы АБД — различные варианты аутоиммунной пузырчатки (АП), буллезный пемфигоид Левера (БП), пузырчатка хроническая доброкачественная семейная Гужеро-Хейли-Хейли (ПДС), IgA-линейный дерматоз (Linear IgA disease, LAD).

В настоящее время существует несколько методов диагностики АБД, «золотым стандартом» является гистологическое и иммуногистохимическое (прямая реакция иммунофлюоресценции, РИФ) исследование. Несмотря на это, сложности в постановке диагноза возникают часто. Прежде всего, они обусловлены не только сходством клинической картины большинства АБД и их форм, но и трудностями в интерпретации результатов указанных исследований [8,

36, 88, 115, 146, 157]. Перечисленные стандартные методы являются инвазивными, что представляет определенные сложности, поскольку повреждение кожи у пациентов с АБД может приводить к появлению новых высыпаний, также невозможно многократное взятие биопсии с одного и того же участка кожи. Кроме того, общее количество биопсий, выполняемых пациенту, даже в диагностически сложных случаях, как правило, ограничено (в связи с риском ухудшения процесса, а также с болезненностью), что тоже может приводить к ошибкам диагностики, поскольку для уточнения диагноза необходимо исследование как пораженного, так и непораженного участка кожи, также может потребоваться повторное проведение биопсии [16, 19]. Результаты исследований обычно становятся известны только через несколько дней, однако в случае АБД быстрая постановка диагноза крайне важна, поскольку процесс может быстро прогрессировать, а своевременная диагностика позволяет раньше начать соответствующую терапию и уменьшить риск осложнений и нежелательных исходов [37, 141, 180].

В последние годы в дерматологии активнее используются неинвазивные диагностические методы, которые помогают быстро в режиме реального времени без повреждения кожных покровов оценить состояние структур кожи, в частности, ультразвуковое дермасканирование (УД) и прижизненная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ *in vivo*) [32, 43, 173]. Возможности указанных методов в диагностике АБД изучены недостаточно. КЛСМ — один из наиболее информативных неинвазивных методов, позволяющий *in vivo* получить изображения эпидермиса и верхнего слоя дермы с разрешением, близким к таковому при гистологическом исследовании [35, 45, 127]. В последние годы ведущие дерматологические медицинские центры мира уделяют большое внимание изучению возможностей КЛСМ при различных заболеваниях и активно используют данный метод для диагностики [59, 106, 184]. Таким образом, изучение неинвазивных методов (в частности, КЛСМ и УД) соответствует последним тенденциям в дерматологии. Исследование возможностей КЛСМ и УД представляется актуальным и необходимо для

дальнейшего применения данных методов как при первичном обследовании пациентов с подозрением на АБД, так и для уточняющей дифференциальной диагностики различных форм АБД.

Цель исследования — разработка алгоритма дифференциальной диагностики аутоиммунных буллёзных дерматозов на основании результатов неинвазивных методов исследования патоморфологических особенностей кожи.

В соответствии с целью исследования, были определены следующие **задачи**:

1. Исследовать патоморфологические особенности кожи методом ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* при различных клинических вариантах течения аутоиммунных буллёзных дерматозов.
2. Провести сравнительный анализ результатов гистологического исследования патоморфологии кожи при буллёзных дерматозах с результатами неинвазивных методов и на его основе определить основные и дополнительные дифференциально-диагностические признаки изучаемой патологии кожи (аутоиммунных буллёзных дерматозов).
3. Оценить чувствительность и диагностическую значимость ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* при исследовании кожи для дифференциальной диагностики аутоиммунных буллёзных дерматозов.
4. Определить этапы алгоритма диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов при использовании неинвазивных методов.
5. Изучить с помощью ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* основные звенья патогенетических механизмов развития аутоиммунных буллёзных дерматозов.

Научная новизна

Впервые с помощью неинвазивных методов исследования (ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo*) выявлены и описаны патоморфологические признаки, характерные для аутоиммунных буллёзных дерматозов (аутоиммунной пузырчатки, буллезного пемфигоида Левера, хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли, IgA-линейного дерматоза). Впервые проведено исследование патогенетических механизмов развития АБД с помощью УД и КЛСМ *in vivo* на основании подробного изучения патоморфологической картины кожи. Проведен сравнительный анализ патоморфологических особенностей структуры кожи, выявленных неинвазивными методами и стандартным инвазивным методом (биопсия с последующим гистологическим исследованием). Впервые разработаны основные и дополнительные (УД- и КЛСМ-) дифференциально-диагностические критерии аутоиммунных буллёзных дерматозов с использованием методов ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo*. Выявлены преимущества, недостатки и ограничения УД и КЛСМ *in vivo*, на основании чего сформированы практические рекомендации по применению данных методов с учетом выявленных особенностей при диагностике изучаемых АБД. Получены данные о высокой информативности КЛСМ при дифференциальной диагностике АБД и возможности его применения в качестве альтернативы гистологическому и цитологическому методам для дифференциальной диагностики АБД. Впервые разработан алгоритм для дифференциальной диагностики АБД с применением неинвазивных методов — УД и КЛСМ *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе новые данные о патоморфологических изменениях кожи и особенностях патофизиологических процессов при аутоиммунных буллезных дерматозах с использованием КЛСМ и УД относятся как к области практической дерматологии, так и к области патофизиологии.

Научная значимость работы определяется новизной полученных данных и актуальностью темы исследования. Решаемая в исследовании задача является обоснованием нового перспективного для теоретической и клинической медицины направления, задача которого состоит в изучении патофизиологических и патоморфологических процессов в коже при АБД неинвазивными методами с целью совершенствования диагностики и лечения этих заболеваний.

Целесообразность развития данного направления обосновывается фактическими данными диссертации, свидетельствующими, что исследуемые неинвазивные методы могут быть достаточно эффективны для дифференциальной диагностики АБД, необходимость совершенствования которой является весьма актуальной.

Результаты проведенных исследований конкретизируют и развивают существующие представления о патоморфологических признаках различных форм АБД и их патогенетических механизмах. Представленные в работе сведения о патоморфологии и патогенезе АБД могут быть основой для понимания и дальнейшего изучения механизмов развития этой группы заболеваний, а также для совершенствования их диагностики и лечения. Результаты исследования могут служить обоснованием возможности применения УД и КЛСМ в практической работе дерматологов, а также содержат конкретные рекомендации по их использованию. Установленные в работе научные факты могут использоваться в лекционных курсах на кафедрах дерматологии и патофизиологии, а также в соответствующих пособиях и руководствах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. С помощью УД и КЛСМ можно выявлять дифференциально-диагностические патоморфологические признаки аутоиммунной пузырчатки, буллезного пемфигоида Левера, семейной хронической доброкачественной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли, IgA-линейного дерматоза.

2. Выявляемые с помощью УД и КЛСМ основные и дополнительные патоморфологические признаки АБД соотносятся с соответствующими ключевыми гистологическими признаками и могут применяться для дифференциальной диагностики изучаемых заболеваний: аутоиммунной пузырчатки, буллезного пемфигоида Левера, семейной хронической доброкачественной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли, IgA-линейного дерматоза.

3. КЛСМ в дифференциальной дагностике АБД может применяться в качестве метода, альтернативного инвазивному взятию биопсии с последующим гистологическим исследованием. Метод УД может быть использован в качестве дополнительного метода диагностики.

4. Методы УД и КЛСМ могут быть включены в диагностические алгоритмы дифференциальной диагностики АБД.

5. На основании исследования патоморфологических особенностей АБД с помощью УД и КЛСМ возможно изучение патогенетических механизмов развития этой группы заболеваний.

Личный вклад автора

Автором проведено углубленное клиническое обследование больных аутоиммунными буллезными дерматозами, полностью выполнен объем заявленных в работе инструментальных исследований, сформирована база данных. Автором определены цели, задачи, методы исследования, осуществлен непосредственный набор материала. Интерпретированы данные лабораторных и клинических исследований, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Полученные результаты исследования на тему «Дифференциальная диагностика буллёзных дерматозов на основе изучения клинико-морфологической картины кожи неинвазивными методами исследований» внедрены в лечебную деятельность клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова, а также в учебный и научный процесс кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (14–16 окт. 2015, г. Москва), на Международной конференции по неинвазивным диагностическим методам в дерматологии в г. Ницца, Франция, 24–26 сент. 2015 г., на IX «Санкт-Петербургских дерматологических чтениях – 2015» (29–31 окт. 2015, г. Санкт-Петербург), на IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов IFDC-2016, 16–18 марта 2016, г. Москва.

Работа заняла первое место на конкурсе молодых ученых, проведенном в рамках IFDC-2016 (Международный форум дерматовенерологов и косметологов) в номинации "Фундаментальные исследования в дерматологии", Москва, 2016 год.

Ценность результатов данной научной работы подтверждается получением стипендии «Michael Hornstein Memorial Scholarship» на XXV Международном конгрессе EADV (Европейской Академии Дерматологии и Венерологии), Вена, Австрия, 28 сентября – 2 октября 2016 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции Научно-исследовательского отдела иммунозависимых дерматозов и кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 06 июня 2016 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 в изданиях, утвержденных перечнем ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, и списка литературы, содержащего 202 источника (45 отечественных и 157 зарубежных). Работа иллюстрирована 40 рисунками и 37 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология аутоиммунных буллезных дерматозов

Группа аутоиммунных буллезных дерматозов (АБД) представлена большим количеством заболеваний, а также их переходных форм [7, 187]. Наиболее частые среди них — буллезный пемфигоид Лёвёра (БП), различные варианты аутоиммунной пузырчатки (АП), IgA-линейный дерматоз (Linear IgA disease, LAD) и семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли (ПДС), — характеризуются тяжелым течением, высоким риском развития осложнений и значительной летальностью при некоторых из них, а также сложностью диагностики и лечения [7, 36, 42, 117]. Следует отметить, что сведения разных отечественных и зарубежных авторов относительно эпидемиологических данных по одним и тем же заболеваниям в разных регионах мира, такие как распространенность, заболеваемость, половозрастные особенности, смертность и некоторые другие, — существенно отличаются, что обусловлено генетическими (более высокая заболеваемость в некоторых этнических группах), демографическими, социальными и другими факторами [9, 51, 142].

Распространенность различных вариантов АП в разных регионах мира напрямую зависит от генетических особенностей населения, являющихся одним из предрасполагающих факторов АП [7]. Средняя заболеваемость АП в мире составляет 0,42–1,62 случаев на 100 тыс. населения в год [87, 198]. В России в 2011 году распространенность пузырчатки составляла 9,0 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 4,9 на 100 тыс. населения [27]. Некоторые формы (листовидная АП) являются эндемичными для ряда регионов [7]. Данные относительно среднего возраста больных АП варьируют от 42 до 71 года [76]. Смертность от АП в Европе и США составляет 6–15% и наступает преимущественно от осложнений, связанных с побочными эффектами иммуносупрессивной терапии [36].

Заболеваемость буллезным пемфигоидом (БП) в странах Европы, Азии и США составляет 0,7–4,3 случая на 100 тыс. населения в год [7, 71, 125]. БП обычно начинается в возрасте около 70 лет, чаще у женщин [125]. При более позднем дебюте болезни (80 лет и старше) чаще болеют мужчины [15]. Этнической предрасположенности не обнаружено [7]. Смертность среди пациентов с БП высока и составляет 6–40% [7].

Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли встречается крайне редко, распространенность составляет 2 случая на 100 тыс. населения [7, 80]. Заболевание начинается чаще в возрасте 30–40 лет [7, 36]. Заболеваемость среди мужчин и женщин примерно одинакова, однако в целом сведения относительно соотношения мужчин и женщин противоречивые [7, 67, 80]. Прогноз благоприятный [7].

IgA-линейный дерматоз является очень редкой патологией, заболеваемость среди взрослых составляет 0,22–2,3 случая на миллион населения в год, средний возраст заболевших — 57 лет [47, 128]. Мужчины болеют чаще женщин [128].

В целом заболеваемость АБД в Российской Федерации составляет примерно 4,19 случаев в год на 100 тыс. населения (в источнике приведены совместные данные по России и Республике Беларусь) [14]. В последние годы в ряде стран прослеживается тенденция к росту заболеваемости АБД. Причины этого до конца не ясны [125]. Некоторые авторы также отмечают тенденцию к снижению возраста начала АБД [16, 21].

Группу АБД в целом относят к тяжело протекающим дерматозам. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) у больных АБД в среднем составляет 16 (9–19), что значительно выше, чем у пациентов, страдающих другими кожными заболеваниями, и расценивается как серьезное ухудшение качества жизни [158, 154].

Таким образом, анализируя приведенные выше данные, можно сделать вывод, что конкретные эпидемиологические показатели для различных форм АБД по разным странам и у разных авторов существенно отличаются и в литературе представлены не в полном объеме. В целом АБД характеризуются относительно

невысокой заболеваемостью, дебютом в возрасте 40-70 лет, большим разнообразием форм, высоким риском развития осложнений и значительным уровнем смертности. Женщины болеют несколько чаще. Смертность колеблется от 6 до 40 % в зависимости от формы дерматоза и других факторов.

В ряде стран некоторые АБД относят к орфанным заболеваниям [7]. Однако, несмотря на это, интерес к их изучению и совершенствованию диагностики во всем мире только возрастает, что обусловлено, прежде всего, их тяжестью и высоким риском неблагоприятных последствий. В частности, специально созданный Международный консорциум по исследованию редких заболеваний, основной целью своей работы провозгласил именно разработку диагностических методов для всех известных редких заболеваний [46, 111]. Несмотря на невысокую заболеваемость АБД, проблема дальнейшего развития их диагностики является значимой и актуальной.

1.2 Этиология и патогенез аутоиммунных буллезных дерматозов

Этиология и патогенез АБД имеют ряд общих характеристик и тесно связаны с генетическими факторами, особенно это касается ПДС, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и возникает вследствие мутации гена ATP_2C_1 . Развитие остальных АБД в разной степени связано с наличием определенных HLA-антигенов [36]. Кроме того, важную роль в возникновении указанных БД играют такие факторы, как инсоляция, прием некоторых лекарственных средств, различные фоновые заболевания (аутоиммунные, онкологические); предполагается роль вакцинации и других факторов [36]. Патогенетические механизмы также имеют много общего: в их основе лежит выработка антител (АТ) к собственным структурам эпидермиса, что приводит к его повреждению и появлению соответствующих симптомов. Однако изучаемые АБД имеют также и существенные отличия в этиологии и патогенезе.

Основным этиологическим фактором различных форм АП считают генетический: выявлена связь между АП и определенными генами гистосовместимости II класса, в основном, это варианты HLA-DR, HLA-DQ и других (например, DR4, DR14, DRB1*0402, DQB1*0503, B38, SC21, B35 и др.),

при этом для разных стран (этнических групп) характерны свои варианты аллелей [1, 7, 36]. Однако считается, что наличия определенных генов для развития АП недостаточно, необходимо воздействие дополнительных экзо- или эндогенных факторов [9]. Например, дисфункция регуляторных Т-клеток, подавляющих иммунный ответ [7]. Кроме того, некоторые авторы указывают на отсутствие заболевания у лиц с антигенами гистосовместности HLA-DR11, DQ2 и DQ7, которые, по-видимому, выполняют защитную функцию [70]. Развитие различных форм АП может спровоцировать прием лекарственных препаратов (лекарственно индуцированная пузырчатка), преимущественно хинолонов, D-пенициллина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла, рамиприла, эналаприла) [7, 43, 199]. Описаны случаи развития вульгарной пузырчатки (ВП) после применения фенитоина, карбамазепина, цетаприла, тиопрониона, сульфасалазина и многих других препаратов [9, 199]. Провоцирующим фактором могут выступать некоторые продукты питания [9, 93], воздействие различных химических веществ (особенно пестицидов), инсоляция [162, 189], перенесенные инфекционные заболевания [26], эмоциональный стресс [170]. Описано развитие АП вследствие приема наркотических веществ [102, 151, 165]. Обсуждается значение вирусной инфекции, в частности, ретровирусов [171]. Кроме того, некоторые авторы указывают на роль нарушения водно-солевого обмена в патогенезе АП. В случае эпидемической листовидной пузырчатки основной фактор развития болезни — эколого-географический [7, 9].

Механизм акантолиза сложен и до конца не ясен [7]. В основе аутоиммунной реакции при АП лежит выработка IgG (субклассы G1 и G4) к десмоглеинам — ДСГ1 (130 kD) и ДСГ3 (160 kD), что приводит к повреждению десмосом посредством выработки протеолитических ферментов, нарушению их функционирования, последующему разрушению, и, соответственно, к акантолизу [7, 17, 18, 36]. Обсуждается возможная роль АТ к ДСГ4, однако они также связывают ДСГ1, вследствие чего не являются необходимым условием акантолиза [7]. Кроме того, в роли аутоантигенов могут выступать плакоглобин, коллаген VII типа, плакины, рецепторы биологически активных соединений,

группы холинергических рецепторов и другие; всего известно более 50 таких антигенов [11, 100, 179].

Предполагается, что продукция АТ вызвана изменением антигенной структуры компонентов межклеточной субстанции и мембран клеток шиповатого слоя, которое в свою очередь индуцируется измененной ядерной ДНК. Кроме того, в патогенезе АП участвует система комплемента: выявляется отложение комплемента С3, однако его фиксация для запуска акантолиза необязательна [7].

Существует несколько теорий патогенеза АП: десмоглеиновая (десмоглеин-компенсаторная теория), «сжатия» базальных клеток, АТ-индуцированная теория внутреннего апоптоза и апоптолиза [7, 36, 52, 99, 100, 110, 134]. По мнению S. Marchenko и соавт., 2010, значительную роль при АП играет поражение аутоантителами митохондриальных антигенов, что приводит к запуску сигнального каскада внутри клеток. Показана роль фосфокиназы фокальной адгезии, также описано поражение ацетилхолиновых рецепторов (участвуют в адгезии) [135]. Данные факты также объясняют специфические изменения кератиноцитов и механизм появления клеток Тцанка [26]. Кроме того, доказана роль толл-подобных рецепторов (TLR); описаны случаи развития АП на фоне применения имиквимода, селективно стимулирующего данные рецепторы [26, 66, 136].

Таким образом, можно выделить два основных механизма образования пузырей при АП: 1) нарушение структуры и функции ДСГ вследствие непосредственного воздействия аутоАТ, 2) активация аутоантителами каскада реакций, вызывающих гибель клеток. Выделяют две иммунопатологические формы АП: 1) с поражением слизистой полости рта и кожи и 2) с поражением только слизистой полости рта. В первом случае выявляются только АТ к ДСГ1 и ДСГ3, во втором — только к ДСГ3, но при генерализации и появлении высыпаний на коже, появляются и АТ к ДСГ1, что позволило сделать вывод о ключевой роли ДСГ1 в патофизиологических механизмах развития АП [52].

В настоящее время выделяют несколько вариантов БП: собственно БП, пемфигOID слизистых и два его подтипа — рубцующий пемфигOID глаз и

пемфигоид полости рта. Развитие всех типов БП связано с генетическими факторами: установлена связь БП с HLA-DQB1*0301 и с HLA-DQ7 (только у мужчин) [7, 91]. В сыворотке присутствуют АТ (IgG) к базальной мембране (anti-BMZ), а именно к белкам полудесмосом, прикрепляющим базальные клетки к базальной мембране [7]. Для каждого из типов характерны следующие антигены: для БП — BPAG1 (BP230) и BPAG2 (BP180), β 4-integrin для пемфигоида слизистых и рубцующего пемфигоида глаз, α 6-integrin для пемфигоида полости рта [200]. Циркулирующие АТ к BPAG1 выявляются в 90% случаев, к BPAG2 — в 30%; присутствие АТ к BPAG2 обнаруживается при форме БП с поражением слизистых оболочек, прямая РИФ в этом случае часто бывает отрицательной [38]. Помимо поражения слизистой полости рта у пациентов с БП описаны случаи возникновения эрозий пищевода [38, 63], а также поражение почек (связанное, вероятно, с повреждающим действием циркулирующих АТ) [38, 176]. Уровень АТ к BPAG2 коррелирует с активностью заболевания, а уровень АТ против NH2 терминальной части домена BPAG2 показывает тяжесть течения БП и играет основную роль в развитии БП [7, 36, 105]. При этом роль АТ к BPAG1 изучена мало. В целом титр АТ, как правило, не коррелирует с активностью процесса и выраженностью клинических проявлений [7]. Практически у всех пациентов присутствует компонент С3, в ряде случаев он может быть единственным иммунореактантом; его отложения расположены линейно вдоль базальной мембраны [7]. Обсуждается также роль IL-4 и IL-5 [38]. БП может быть вызван природным ультрафиолетовым облучением, фототерапией, ожогами, радиотерапией, механической травмой, вакцинацией, приемом лекарственных средств, в частности, амиодарона, пенициллина, фуросемида, эналаприла, ибупрофена, тербинафина, некоторых нейролептиков и др. [10, 38].

ПДС наследуется по аутосомно-доминантному типу или возникает спонтанно [30]. В основе заболевания лежат мутации, инактивирующие одну аллель гена ATP_2C_1 (локализуется на хромосоме 3q21-24), кодирующего аденозинтрифосфатазу кальций-магниевого секреторного механизма в аппарате Гольджи (а также изменения ионного насоса SPCA1), вследствие чего нарушается

обмен катионов (Ca^{2+} и Mn^{2+}) и сигнальные механизмы в клетке [7, 36, 202]. Для ПДС характерна значительная аллельная гетерогенность [7, 78]; известно несколько десятков вариантов мутаций, приводящих к развитию болезни [78, 131, 202]. Однако точный патофизиологический механизм развития морфологических изменений в коже неизвестен [7, 109].

Основным этиологическим фактором LAD считают генетический, у пациентов наблюдается повышенная частота HLA-B8, Cw7, DR3, DR2, DQ2, а также TNF2; кроме того, выявлено снижение частоты DR1 и DR4 [7, 82, 191]. Однако в целом данные противоречивы, в частности, некоторые авторы указывают на то, что в ряде исследований высокий уровень HLA-B8 не подтверждается [7]. Выявлена связь заболевания с приемом лекарственных препаратов: чаще всего ванкомицина, фенитоина, реже — кетопрофена, а также некоторых других, в основном, антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств, антигипертензивных и противоэпилептических препаратов [7, 81, 83, 114, 150, 156]. В основе патогенеза LAD лежит выработка аутоантител к фрагменту BP180-антигена, 97/120Kда протеину и/или другим компонентам эпидермо-дермального соединения. У пациентов могут выявляться АТ к ВРАG2, как при БП [7, 110, 129].

1.3 Классификация и клинические особенности аутоиммунных буллезных дерматозов

Существует большое количество классификаций БД, что связано как с этиопатогенетической неоднородностью данной группы заболеваний, так и с различным подходом к их систематизации у разных дерматологических школ. Включение тех или иных заболеваний в различные разделы классификаций также связано с распространенностью отдельных форм в определенных регионах мира [89]. Классификации БД основаны на этиологических и патогенетических особенностях, а также на клинико-морфологической картине высыпаний: размеры и локализация пузырей (внутри- или субэпидермально) и их гистологическая характеристика [36]. В последние десятилетия появились новые формы БД, описаны новые варианты течения, что связано с развитием патоморфологических

и иммуногистохимических методов исследования [139]. Выявлены новые случаи сочетания АБД с неоплазиями, что, по мнению ряда авторов, требует пересмотра существующей классификации и расширения группы паранеопластических дерматозов, в частности, включения в эту группу LAD [47].

В современной международной классификации болезней (МКБ-10) БД указаны преимущественно в рубриках L10–L13. Некоторые БД (рубрика L14) находится в других классах [25]. МКБ-10 предусматривает разделение БД на следующие группы (L10–L14): пузырьчатка (различные формы); другие акантолические нарушения (приобретенный кератоз фолликулярный, преходящий акантолитический дерматоз Говера и пр.); пемфигоид (различные виды); другие буллезные изменения (дерматит герпетиформный, субкорнеальный пустулезный дерматит и пр.); буллезные нарушения кожи при болезнях, классифицированных в других рубриках [25]. В отечественной литературе придерживаются следующего варианта классификации: 1) истинная (акантолитическая) пузырьчатка (вульгарная, вегетирующая, листовидная, эритематозная (себорейная); 2) пемфигоид (неакантолитическая пузырьчатка): буллезный пемфигоид Левера, рубцующийся пемфигоид (доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, слизисто-синехиальный атрофирующий буллезный дерматит Лорта—Жакоба, пузырьчатка глаз), пемфигоид беременных («Herpes hestationis»), доброкачественная неакантолитическая пузырьчатка только полости рта Пашкова—Шеклакова; 3) герпетиформные дерматозы: герпетиформный дерматит Дюринга, субкорнеальный пустулез Снеддона—Уилкинсона, энтеропатический акродерматит (болезнь Данбольта—Клосса); 4) наследственные пузырьные дерматозы: доброкачественная хроническая семейная пузырьчатка Гужеро--Хейли—Хейли, группа буллезного эпидермолиза [44].

В настоящее время АП подразделяют на следующие основные формы: вульгарная (ВП, наиболее частый вариант АП) и ее малая форма — вегетирующая (ВегП), листовидная (ЛП) и ее малые формы — себорейная (СП) и герпетиформная; кроме того, выделяют паранеопластическую пузырьчатку (ПНП), а также другие, более редкие варианты [12, 171]. Соотношение наиболее частых

форм, по нашим данным, следующее: ВП 56% случаев, СП 33%, ПНП 8% [40]. Классификация АП у некоторых авторов может отличаться [65, 116, 171]. Гистологические особенности, клиническая картина и характер течения различных форм АП могут существенно варьировать [86]. Однако в большинстве случаев наблюдается образование пузырей на внешне неизменной коже с дальнейшим эволюционным полиморфизмом сыпи, характерна болезненность очагов [24, 65].

Форма АП и особенности высыпаний определяются преимущественно экспрессией определенных типов ДСГ1 и ДСГ3 в коже и слизистых, выработкой АТ к ним, а также компенсацией функций ДСГ другими его изоформами [26, 52]. Изолированное поражение кожи или слизистых встречается в 12% и 18% случаев, соответственно, сочетанное — в 70% [76]. Высыпания на слизистой полости рта встречаются у 83,8% пациентов с АП, иногда встречается тяжелое поражение глаз [74]. Вовлечение в процесс пищевода в ряде случаев остается невыявленным, однако его частота составляет 46-87%, при этом оно может возникать вследствие кандидоза, герпеса как осложнений иммуносупрессивной терапии [107, 113, 145, 167, 181, 188]. При тяжелом течении высок риск развития различных осложнений (развиваются преимущественно вследствие побочных эффектов терапии кортикостероидами, иммуносупрессорами и цитостатиками), кахексии и летального исхода [122]. Возможно сочетание форм АП, трансформация одной формы в другую, преимущественно на фоне глюкокортикоидной терапии [42]. Описаны случаи ассоциации АП с миастенией и заболеваниями тимуса [42]. АП может быть паранеопластическим процессом: в частности, ВП протекает на фоне злокачественных опухолей в 7% случаев; чаще всего АП развивается на фоне рака легкого, мочевого пузыря [173], онкогематологических процессов, опухолей поджелудочной железы, толстой кишки и предстательной железы [171, 175, 176, 180].

Себорейная пузырчатка отличается образованием желтоватых чешуек и пластинчатых корок, локализацией высыпаний на голове, спине и груди, более легким течением [36]. Для ПНП характерно частое тяжелое поражение слизистых,

вариабельная клиническая картина, полиморфизм высыпаний, корреляция с течением онкологического процесса. Кроме того, патогномоничными симптомами считают наличие пузырей на ладонях и подошвах, а также поражение красной каймы губ [36].

Характерные черты классического варианта БП — зуд и пузыри с плотной покрывкой, расположенные на эритематозной (в начале — уртикарной) коже [92, 111, 139, 148]. В связи с возможным полиморфизмом высыпаний и вариабельной клинической картиной, ряд авторов выделяет несколько редких форм БП: локализованный (5–30% случаев), эритродермический, везикулезный, узловатый и другие [36, 138, 139, 140, 144]. Вовлечение в процесс слизистых оболочек встречается у 10–40% больных, возможно поражение не только ротовой полости, но и конъюнктивы (у 80% при рубцующем пемфигоиде), носоглотки, пищевода (8%), половых органов. БП может сочетаться с язвенным колитом, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, красным плоским лишаем [39, 72, 107, 178, 201]. Сведения о сочетании БП с онкологическими процессами противоречивы. БП протекает преимущественно на фоне карциномы почки, рака гортани, лимфолейкоза, рака желудка, а также аденокарциномы матки, рака легкого, В-клеточной лимфомы, рака щитовидной железы, лимфогранулематоза [38, 39, 62, 152, 155].

ПДС характеризуется доброкачественным течением, специфической локализацией высыпаний, представленных преимущественно болезненными трещинами; слизистые поражаются редко [7, 39]. В атипичных случаях может быть поражена кожа лопаток, плеч, слизистые полости рта, пищевода, вульвы, конъюнктивы [21]. Клинические проявления, в зависимости от экспрессии генов, могут варьировать от легких локализованных форм до обширных поражений [7, 21, 22, 23].

Для LAD характерен полиморфизм высыпаний, а также вовлечение слизистых оболочек (одной или нескольких): полости рта, глаз, носоглотки, пищевода, гениталий [36, 41]. Поражение глаз, в том числе асимптоматическое,

встречается у 50% больных [92, 123]. Описаны случаи начала заболевания с тяжелого процесса в слизистой глотки и гортани [172]. Прогноз чаще благоприятный, есть сведения о спонтанном разрешении заболевания в 30-60% случаев через 3–6 лет, однако возможно затяжное течение [7, 149]. Иногда наблюдается общее недомогание с лихорадкой и артралгиями [7]. При тяжелом поражении глаз и глотки возможны осложнения со значительными нарушениями функций этих органов [138]. LAD может иногда сочетаться с язвенным колитом, болезнью Крона. Ассоциация с глютенчувствительной энтеропатией встречается редко [7, 164, 178]. Особо следует отметить ассоциацию LAD со злокачественными опухолями: в последние годы растет число сообщений о развитии у больных LAD не только В-клеточной лимфомы, болезни Ходжкина, различных видов лейкозов, но и сарком [47, 96].

Таким образом, изучаемые АБД отличаются крайне вариабельной клинической картиной (Таблица 1) даже в пределах одной формы заболевания, а также непостоянством патогномоничных симптомов, что во многих случаях затрудняет диагностику. В связи с этим, решающую роль в дифференциальной диагностике АБД играют лабораторные методы.

Таблица 1 — Основные клинические особенности аутоиммунной пузырчатки, буллезного пемфигоида, семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли и IgA-линейного дерматоза [13; 39]

Заболевание	Аутоиммунная пузырчатка	Буллезный пемфигоид	Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро- Хейли-Хейли	IgA-линейный дерматоз
Клинические особенности				
Характеристика высыпаний	Пузыри с вялой покрышкой, с серозным содержимым; легко вскрываются. Эрозии обширные, легко кровоточат, покрываются корками.	Отечные бляшки и папулы. Пузыри с плотной покрышкой с серозным или геморрагическим содержимым, корки и эрозии.	Красные бляшки с эрозиями, мокнутием и трещинами по типу мозговых извилин. Мелкие пузыри с вялой покрышкой, быстро вскрываются.	Пузыри с плотной покрышкой (часто – вокруг разрешившихся высыпаний), отежные пятна, папулы, бляшки, везикулы.
Кожа вокруг пузырей	Не изменена	Эритема	Эритема	Не изменена/Эритема
Феномен Никольского	Положительный	Отрицательный	Может быть положительным	Отрицательный

Локализация высыпаний на коже	Волосистая часть головы, лицо, грудь, подмышечные впадины, область пупка.	Подмышечные впадины, внутренняя поверхность бедер, паховая область, живот, сгибательная поверхность предплечий, голени.	Задняя поверхность шеи, подмышечные впадины, паховая область, складки под молочными железами.	Туловище, конечности, лицо, паховая область.
Поражение слизистых	Эрозии слизистой рта (чаще – зев), носа, глотки, гортани, влагалища. Может быть поражение глаз.	Редко - слизистая оболочка полости рта (преимущ. слизистая щек и десен).	Не характерно	Часто. Эрозии слизистой глаз, полости рта (др. – реже)
Субъективные ощущения	Зуд, жжение, болезненность эрозий. Крайне болезненные высыпания на слизистых.	Выраженный зуд. Болезненные эрозии.	Зуд	Зуд различной интенсивности (чаще выраженный)
Общее состояние	Слабость, недомогание, снижение веса.	Обычно не нарушено	Обычно не нарушено	Редко: недомогание, лихорадка, артралгии
Сочетание с неоплазиями	Паранеопластическая пузырчатка	Часто	Не характерно	Может быть

1.4 Методы дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов

Физикальное обследование с определением классических патогномоничных симптомов недостаточно надежно: феномен Никольского (прямой и краевой) при ВП положителен менее чем у половины пациентов, его чувствительность 38–69%, а специфичность около 94% [14, 33, 186]. Данный феномен считают патогномоничным, прежде всего для АП, однако он может наблюдаться при некоторых других заболеваниях (БП, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эпидермолиз и других), отрицательный симптом Никольского не исключает диагноза АП [14]. Несмотря на это, определение данного симптома важно для предварительной диагностики [7].

Цитологическое исследование мазков-отпечатков со дна эрозий позволяет обнаружить характерные для АП акантолитические клетки (АК) (отличаются меньшими размерами, крупным ядром, специфическим окрашиванием), однако на практике АК выявляются только у 15–52% пациентов с ВП [186]. Кроме того, похожие клетки могут обнаруживаться при ПДС; в некоторых случаях могут быть затруднения в определении АК вследствие сходства их некоторых особенностей с клетками базалиомы [40]. Предпринимались попытки модифицировать метод проведением РИФ мазков-отпечатков, что позволило выявлять АК в 40% случаев, однако данный способ не получил широко распространения [49]. В настоящее время цитологическое исследование в некоторых странах не применяется из-за его низкой информативности и распространения более надежных методов [7].

Гистологическое исследование является одним из основных при диагностике АБД. Ключевым патоморфологическим признаком АП является внутриэпидермальная полость, расположенная чаще супрабазально и возникшая в результате акантолиза [36]. Развитие акантолиза при ВП именно в супрабазальном слое, по мнению S.Grando, 2006, обусловлено меньшей устойчивостью данных кератиноцитов к сжатию при повреждении их цитоскелета [73]. Базальные кератиноциты остаются фиксированными к

базальной мембране, что описано как характерный симптом «могильных плит» [36]. Иногда, в случае выраженного акантолиза, процесс может распространяться и на зернистый слой, а также на структуры придатков кожи (чаще – эпителий волосяных фолликулов) [7, 92, 138]. В полости пузыря обнаруживаются акантолитические клетки (клетки Тцанка; впервые описаны С.Т. Павловым в 1932 г.), нити фибрина, единичные эозинофилы; дискератозы отсутствуют [7, 12, 36]. АК представляют собой клетки шиповатого слоя и имеют характерные особенности: округлую форму, крупное гиперхромное ядро и эозинофильную цитоплазму; могут располагаться отдельно или образовывать небольшие, характерные для АП, скопления в виде пластов [36]. В верхнем слое дермы — выраженный смешанный периваскулярный и интерстициальный инфильтрат с большим количеством эозинофилов [7]. В ряде случаев изменения в дерме могут быть незначительными [7, 30]. В самом начале акантолиза или незадолго до него (предбуллезная фаза) в клетках шиповатого слоя появляются вакуоли, нарастает межклеточный отек и в эпидермис проникают эозинофилы (реже — нейтрофилы) (эозинофильный/нейтрофильный спонгиоз) [7, 36]. Также на этом этапе в верхнем слое дермы определяется смешанный инфильтрат с большим количеством эозинофилов [7]. Однако данные признаки наблюдаются и при других заболеваниях [36]. Данная гистологическая картина соответствует классическому варианту вульгарной АП, при других вариантах она несколько отличается, как и ряд иммунологических особенностей [7, 30, 36]. Для СП характерен более поверхностный акантолиз на уровне зернистого слоя с образованием субкорнеальных полостей, в верхней части дермы — поверхностный лимфоцитарный инфильтрат с нейтрофилами и эозинофилами [7, 36].

БП отличается формированием однокамерного субэпидермального пузыря, чаще в области *lamina lucida* (затем происходит фрагментация и разрушение *lamina densa*), инфильтратом дермы (эозинофильно-нейтрофильный), преобладанием эозинофилов как в полости пузыря, так и в

дермальном инфильтрате, отеком дермы (сосочковый слой и частично сетчатый) [7, 36]. В самом начале заболевания виден отек сосочкового слоя дермы, периваскулярный и интерстициальный инфильтрат, в эпидермисе — эозинофильный спонгиоз разной степени выраженности, вплоть до образования микрополостей. Разные варианты БП (везикулезный, вегетирующий и др.) имеют соответствующие гистологические отличия [36, 174].

ПДС начинается, как правило, с формирования лакун, образованных супрабазальными щелями и расположенными в них АК, затем они увеличиваются с образованием интраэпидермальных полостей [36, 153]. Акантолитические клетки при ПДС имеют ряд существенных структурных отличий от таковых при ВП. Неполный акантолиз приводит к появлению характерного симптома «полуразрушенной кирпичной стены» [138, 153]. В дерме — преимущественно лимфоцитарный инфильтрат (иногда с примесью плазмочитов, нейтро- и эозинофилов), располагающийся периваскулярно, а также в верхних и средних участках дермы [36, 153].

Для LAD характерны субэпидермальные полости, эозинофильный и/или нейтрофильный спонгиоз, распространенные дермальные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов (также содержит лимфоциты и эозинофилы), микроабсцессами в сосочках дермы. В сосочках может быть большое количество фибрина и явления лейкоцитоклазии [7, 36, 55].

Вторым по значимости диагностическим методом при АД является непрямая РИФ. Для ее выполнения биопсия берется с неповрежденного участка кожи [7]. С помощью данного метода обнаруживаются отложения IgG на поверхности кератиноцитов и в межклеточных пространствах эпидермиса на всем протяжении эпидермиса (у 100% больных) [7, 36]. Реже выявляются C3 (50%), IgA и IgM [7, 36]. У больных СП выявляют IgG как на поверхности кератиноцитов (у 100%), так и в зоне базальной мембраны (у 83%). При этом большее их количество определяется в верхних слоях эпидермиса. [13 Самцов] При ПНП картина отличается: помимо отложения IgG и C3-

компонента комплемента в межклеточном пространстве, обнаруживается линейное отложение C3 и IgG в зоне БМ (базальной мембраны) [36].

В прямой РИФ у больных БП наблюдаются полосовидные отложения IgG и C3 вдоль базальной мембраны (эпидермо-дермального соединения) [7]. С помощью модифицированной прямой РИФ выявляются отложения АТ на покрышке пузыря [36]. На дне пузыря может обнаруживаться коллаген IV типа. У пациентов с ПДС прямая РИФ при стандартной методике выполнения негативна [153]. При модифицированном методе в межклеточном пространстве определяются IgG, а также C3 и C4d. У больных LAD с помощью прямой РИФ определяются линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны, что является патогномоничным признаком LAD [36, 55].

Помимо перечисленных методов для диагностики АБД применяется непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, а также иммуноблот (western blotting). Циркулирующие АТ методом непрямой РИФ обнаруживаются лишь у 80% больных АП. ИФА выявляет циркулирующие IgG к ДСГ3 или ДСГ3 и ДСГ1. ИФА с использованием рекомбинантных ДСГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, например, АТ к ДСГ3 выявляются у 95% больных [36]. Уровень АТ, как правило, коррелирует с активностью заболевания [7]. У пациентов с БП непрямая РИФ и ИФА выявляет циркулирующие IgG к структурам БМ при обострении БП у 65-80% пациентов (к ВРАG1 в 90% случаев, к ВРАG2 — в 50%). Методом иммуноблота определяются циркулирующие IgG к протеинам 180 или 230 кДа. При ПДС также выявляются циркулирующие аутоантитела методами непрямой РИФ, ИФА, а также иммуноблота (Western blotting) [190]. При LAD непрямая РИФ позволяет выявить циркулирующие IgA и C3 компонент комплемента [68]. ИФА определяет циркулирующие антитела к ВРАG1, ВРАG2 или коллагену VII типа. Методом иммуноблоттинга выявляется ряд антител к различным протеинам [36].

Следует отметить, что приведенные выше сведения по иммунологическим методам не окончательны, они постоянно дополняются в соответствии с их развитием и совершенствованием. В связи с этим, в литературе встречаются противоречивые данные относительно результатов некоторых описанных выше тестов при изучаемых АБД [55, 140].

Помимо перечисленных выше методов, в последнее время изучаются и используются, преимущественно в научных исследованиях, электронная микроскопия и оптическая когерентная томография. В частности, электронная микроскопия при АБД применяется, прежде всего, для изучения структурных изменений клеток и межклеточных соединений, а также морфологических и патофизиологических механизмов АБД, в частности акантолиза у пациентов с АП [7].

Таким образом, в современной дерматологии существует большое количество различных методов дифференциальной диагностики АБД, при этом «золотым стандартом» считают совместное использование гистологического и иммуногистохимического (прямая РИФ) метода. Некоторые исследователи для стандартизации диагностики некоторых наиболее распространенных АБД рекомендуют использовать конкретные критерии диагноза. В частности, для АП и БП критериями диагноза предложено считать наличие обязательного критерия (характерный результат прямой РИФ) в сочетании с двумя большими критериями (специфические высыпания и гистологические признаки) или с одним большим и одним малым (к малым критериям относят характерные результаты непрямой РИФ, ELISA и иммуноблоттинга) [116].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что, несмотря на возрастающее значение иммуногистохимических и иммунологических исследований, патоморфологическое исследование структур кожи по-прежнему остается ключевым в диагностике АБД. В связи с этим представляется актуальным и перспективным изучение новых методов морфологической диагностики кожи. При этом особый интерес представляет

изучение возможностей именно неинвазивных методов, поскольку основные традиционные методы (гистологический и иммуногистохимический) сопряжены с повреждением кожи (проведение биопсии), что у пациентов с АБД может повлечь появление новых высыпаний, а также болезненностью и дискомфортом для пациента. Помимо этого, традиционными методами невозможно повторно исследовать одни и те же участки кожи, при взятии биопсии и приготовлении препарата вероятно повреждение исследуемого материала, что снижает диагностическую ценность методов, кроме того, время получения результата составляет в среднем 3–8 дней [35]. Краткое сравнение результатов перечисленных исследований при изучаемых АБД представлено в Таблице 2.

Таблица 2 — Ключевые лабораторные дифференциально-диагностические критерии аутоиммунной пузырчатки, буллезного пемфигоида, семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли и IgA-линейного дерматоза [7, 19, 36]

Заболевание	АП	БП	ПДС	LAD
Лабораторные методы				
Цитологический (мазки-отпечатки)	Акантолитические клетки (клетки Тцанка)	Отсутствуют	Акантолитические клетки	Отсутствуют
Цитологический (содержимое пузырей)	Эозинофилы +/- (небольшое количество)	Эозинофилы	Эозинофилы отсутствуют	Редко - нейтрофилы
Гистологический	Супрабазальные пузыри с акантолизом, симптом «могильных плит»; (эозинофильный / нейтрофильный спонгиоз)	Субэпидермальные пузыри	Супрабазальные щели/пузыри с акантолитическими клетками (отличаются от таковых при АП)	Субэпидермальные пузыри
Иммуногистохимический (прямая РИФ)	Фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции кератиноцитов (в шиповатом слое)	Фиксация IgG линейно вдоль базальной мембраны	Отрицательна (нет характерных особенностей)	Линейные отложения IGA вдоль базальной мембраны
Иммуногистохимический (непрямая РИФ)	Циркулирующие IgG к ДСГ3 или к ДСГ3 и ДСГ1	Циркулирующие IgG к BPAG1 или к BPAG2	Циркулирующие IgG	Циркулирующие IgG-антитела к BPAG1, BPAG2 или коллагену VII типа
Иммуноблоттинг	Циркулирующие IgG к 130kDa протеину или к 130kDa и 160kDa протеинам	Циркулирующие IgG к 180 kDa или 230 kDa протеинам	Отрицателен	Циркулирующие АТ к различным протеинам

1.5 Особенности применения и возможности неинвазивных методов в дерматологии

В последние годы в дерматологии активное развитие получают неинвазивные методы исследования, что связано не только с необходимостью совершенствования диагностики, но и некоторыми преимуществами данных методов перед традиционными инвазивными, в частности, перед гистологическим исследованием. Ключевое направление развития неинвазивной диагностики — разработка и совершенствование способов визуализации, поскольку диагностика в дерматологии базируется, прежде всего, именно на оценке структурных изменений кожи. К таким перспективным методам относится оптическая когерентная томография, ультразвуковое дермасканирование, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.

Наиболее простым, доступным и широко используемым методом является ультразвуковое дермасканирование. Однако наиболее детальное изображение структур кожи, с разрешением, приближающимся к таковому при гистологическом исследовании, из всех указанных неинвазивных методов позволяет получить только конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. В последние годы данный метод активно внедряется в практическую работу дерматологов.

На основании данных фактов было принято решение о включении в наше исследование именно этих двух методов — ультразвукового дермасканирования (как наиболее доступного в дерматологической практике) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (как метод, позволяющий наиболее точно визуализировать структуры кожи *in vivo*).

1.5.1 Ультразвуковое дермасканирование

Попытки использовать ультразвук для диагностики в дерматологии были предприняты еще в 70-е годы XX века, при этом исследование проводилось только в А-режиме с целью измерения толщины кожи [50]. В настоящее время используются аппараты высокого разрешения с частотой

20–100 MHz, работающие в А-, В- и С-режимах, что позволяет получить одно-, двух- и трехмерное изображение кожи, соответственно. В клинической практике чаще применяется съемка в В-режиме с частотой 20–50 MHz, глубина сканирования при этом составляет 8–10 мм. С-режим используют чаще в научных целях [45]. УД позволяет не только визуально различать структуры эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки (а также подлежащую фасцию), но и проводить количественный анализ путем измерения толщины, площади и плотности изучаемых участков, что важно для объективной оценки состояния кожи [104, 182, 194]. Основным ограничением метода остается недостаточное разрешение, не позволяющее дифференцировать отдельные клетки [35, 45].

За последние годы и в России, и за рубежом накоплен значительный опыт использования УД для изучения структур кожи в норме и при различных заболеваниях, а также в косметологии [5, 90, 103, 144, 177]. Были описаны варианты нормальной структуры кожи в различных возрастных группах, ультразвуковые признаки различных заболеваний [31, 97, 104, 118, 196]. Для ряда заболеваний показана высокая диагностическая точность УД, в частности, при оценке опухолей кожи [28, 34, 35, 61, 182], а именно при определении характера и границ инвазии и планировании различных методов лечения, в том числе хирургического [4, 132]. Показана возможность оценки с помощью УД эффективности как лечения различных дерматозов [6, 29, 77, 196], так и косметологических процедур [4].

Исследования относительно применения УД для дифференциальной диагностики изучаемых АБД (АП, БП, ПДС и LAD) в литературе отсутствуют. Представлены отдельные работы по использованию УД только при некоторых АБД, в частности, при АП [2, 119], БП [64, 195]. Описан случай успешного применения УД для диагностики инфекционных осложнений БП [75], буллезных высыпаний на фоне склеродермии [118]. В указанных публикациях даны общие описания ультразвуковой картины кожи при АП и БП, высказано предположение о возможности использования УД

для диагностики данных заболеваний. Однако подробные описания ультразвуковых признаков отсутствуют, нет четкого сопоставления данных УД и гистологического исследования, представлено ограниченное число наблюдений, с помощью УД не были изучены особенности кожи при ПДС и LAD. Кроме того, авторы описывали каждую из нозологий отдельно, не проводя дифференциальную диагностику АБД на основе сравнения данных УД [2, 64, 75, 119, 195].

Таким образом, учитывая необходимость совершенствования дифференциальной диагностики АБД, а также отсутствие полноценных исследований по применению УД при данных заболеваниях и высокую доступность метода в клинической практике, представляется актуальным и перспективным изучить возможности УД для дифференциальной диагностики АБД, а также их патофизиологических особенностей.

1.5.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) *in vivo* является одним из наиболее точных современных неинвазивных оптических методов диагностики в дерматологии и позволяет получать прижизненное изображение структур кожи в режиме реального времени с разрешением, близким к таковому при классическом гистологическом исследовании [98, 166]. Метод КЛСМ был разработан в 1955 году, однако в дерматологии стал активно использоваться только в 90-е годы [143, 168, 184]. Существует две технических разновидности КЛСМ — *in vivo* (непосредственное прижизненное исследование кожи пациента) и *ex vivo* (исследование срезов кожи), для каждого из которых используются свои модификации конфокальных микроскопов.

Получение изображений с помощью КЛСМ *in vivo* основано на лазерном сканировании (длина волны 830 нм, максимальная мощность 16 мВт) с использованием принципа отражательной микроскопии, позволяющем достичь максимально точной фокусировки на исследуемом

уровне кожи. Построение контрастных изображений основано на разнице в отражательной способности различных структур кожи. Горизонтальное сканирование участков размером 4×4 мм производится последовательно на выбранных уровнях. Разрешение по осям X и Y составляет 1 мкм, по оси Z (вертикальная ось) — 5 мкм, при этом максимальная глубина сканирования достигает 300 мкм, что является достаточным для получения изображений структур эпидермиса, эпидермо-дермального соединения, а также сосочковой части дермы. Данные параметры позволяют получать качественные черно-белые изображения горизонтальных оптических «срезов» с разрешением, достаточным для анализа структур кожи на клеточном и, в ряде случаев, на субклеточном уровнях. Анализ изображений основан, прежде всего, на проведении аналогии с гистологическими признаками. Метод безопасен как для врача, так и для пациента, поскольку не вызывает поражение сетчатки глаз исследователя, а также повреждение структур кожи пациента даже при многократном и длительном исследовании одних и тех же участков.

В настоящее время КЛСМ занимает особую позицию среди неинвазивных диагностических методов, поскольку открывает широкие возможности для подробного анализа патоморфологических изменений кожи при различных дерматозах, является наиболее близким по своим параметрам к гистологическому исследованию, при этом обладает преимуществами в виде неинвазивности, меньших временных затрат и возможности многократного исследования одних и тех же участков. Рядом исследователей показана возможность замены в некоторых случаях традиционного гистологического исследования методом КЛСМ.

На 23-м Всемирном Конгрессе по дерматологии в Ванкувере (08–13.06.2015, Канада) метод конфокальной микроскопии был назван одной из шести ключевых новых технологий, способных кардинально изменить дерматологическую практику [111].

К настоящему времени проведено большое количество исследований

диагностических возможностей КЛСМ в дерматологии, также изучается вопрос о применении метода для контроля лечения [69, 98, 108]. Результаты КЛСМ сопоставляются с данными гистологического исследования, благодаря чему были определены диагностические КЛСМ-критерии различных кожных заболеваний [56, 108, 148]. В отечественной литературе также представлены исследования с использованием КЛСМ *in vivo* для диагностики и контроля лечения таких заболеваний как склеродермия, атопический дерматит и других [3, 32].

В настоящее время КЛСМ *in vivo* наиболее широко применяется в дерматоонкологии для диагностики как злокачественных, так и доброкачественных опухолей кожи (базальноклеточный и плоскоклеточный рак, меланома, невусы, актинический кератоз и т.п.) [159, 160, 183, 185]. При других заболеваниях, в частности воспалительных дерматозах, КЛСМ используется реже, что связано с технически более сложной дифференцировкой их некоторых характерных морфологических признаков. Однако интерес к изучению возможностей КЛСМ именно для этой группы дерматозов в последние годы возрастает. Описан опыт успешного использования КЛСМ для диагностики псориаза, красного плоского лишая и ряда других заболеваний [48, 60, 108, 148].

В литературе также представлены исследования по применению метода для дифференциальной диагностики некоторых АБД, преимущественно ВП и ЛП, БП. В настоящее время при АБД чаще применяется КЛСМ *ex vivo*, которая позволяет более детально оценить результаты прямой РИФ, выявляющей отложения аутоантител [26, 197]. Вместе с тем, есть несколько исследований по применению КЛСМ *in vivo*, в частности, для диагностики БП, АП, ПДС [54, 69, 89, 121, 122, 127]. В них приведены описания КЛСМ-признаков указанных дерматозов, сведения о корреляции данных признаков с гистологическими. Однако общее число таких наблюдений невелико. Кроме того, в большинстве указанных работ не проводится анализ выявляемости каждого КЛСМ-признака, нет анализа диагностической точности метода. Ни

в одной из работ не встречается диагностический алгоритм для дифференциальной диагностики вышеперечисленных заболеваний. Исследования КЛСМ-картины LAD в источниках отсутствуют. Следовательно, изучение возможностей КЛСМ *in vivo* представляется актуальным и перспективным.

1.5.3 Патофизиологические аспекты применения неинвазивных методов

Помимо активного использования КЛСМ *in vivo* в качестве диагностического метода в клинической работе, некоторыми исследователями он также рассматривается как эффективный инструмент изучения патофизиологических процессов в коже при различных дерматозах [57, 147, 192]. Базисом для этого является оценка патоморфологических изменений кожи в динамике, которая позволяет сделать выводы о некоторых особенностях патофизиологических процессов, лежащих в основе патогенеза АБД. УД может применяться для оценки выраженности воспаления путем оценки в динамике таких процессов, как изменения кровотока, отек и инфильтрация дермы. Возможность применения КЛСМ *in vivo* обусловлена его достаточным оптическим разрешением, позволяющим четко дифференцировать структуры кожи, а также тем, что происходит изучение именно неповрежденной кожи (и на живом организме). Кроме того, изменения патоморфологии с течением времени можно отслеживать неоднократно на одном и том же участке кожи и таким образом наблюдать за патофизиологическими процессами в динамике, что невозможно при использовании традиционного гистологического метода.

В литературе представлены примеры изучения таких патофизиологических процессов как воспаление, в частности процессов миграции воспалительных клеток, изменений микроциркуляторного русла [57, 192]. Применительно к изучению патогенеза АБД можно предположить возможность оценки с помощью УД и КЛСМ не только указанных

процессов, характерных для воспаления, но и патогномоничного для ряда АБД процесса акантолиза.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что к настоящему моменту в источниках описаны преимущественно отдельные случаи, а также небольшие серии случаев с описанием УД- и КЛСМ-признаков некоторых АБД. Однако практически не приводится сопоставление результатов КЛСМ между собой у пациентов с изучаемыми заболеваниями (АП, БП, ПДС, LAD), также отсутствуют данные о конкретных диагностических алгоритмах с применением УД и КЛСМ при подозрении на указанные заболевания. В целом возможности применения УД и КЛСМ *in vivo* для дифференциальной диагностики АБД, а также с целью изучения патофизиологических процессов, характерных для АБД, изучены недостаточно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика больных

В исследование было включено 52 пациента, проходивших обследование и лечение в клинике кожных и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2013 по 2016 год.

Отбор пациентов осуществлялся на основании критериев включения, невключения и исключения.

Критерии включения: в исследовании принимали участие совершеннолетние, дееспособные больные мужского или женского пола в возрасте от 18 лет, с подозрением на один из АБД (АП, БП, LAD и ПДС) и имеющие соответствующие высыпания на коже. Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах исследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, не соответствовавшие критериям включения, пациенты с психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С, туберкулез), эпилепсию; пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией и любыми психическими расстройствами; беременные и кормящие женщины, а также пациенты, не желавшие участвовать в исследовании по каким-либо причинам или не соблюдавшие режим и схему обследования.

В процессе исследования пациенты, в зависимости от общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний, были консультированы терапевтом, эндокринологом и другими специалистами, в том числе в ряде случаев онкологом для исключения паранеопластического характера дерматоза. Большую часть пациентов составили женщины (67,3%). Распределение пациентов по полу представлено в Таблице 3.

Таблица 3 — Распределение пациентов по полу (абс, %)

Пол	Абсолютное число	%
Мужчины	17	32,7
Женщины	35	67,3
Итого:	52	100%

Распределение пациентов по возрасту представлено в Таблице 4. Практически все пациенты были старше 40 лет, большинство пациентов находилось в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет. Три пациента были старше 80-ти лет.

Таблица 4 — Распределение пациентов по возрасту (абс, %)

Возраст, лет	Абсолютное число	%
20–29	1	1,9
30–39	0	0
40–49	17	32,7
50–59	13	25,0
60–69	9	17,3
70–79	9	17,3
старше 80	3	5,8
Итого:	52	100

Средний возраст пациентов с различными диагнозами представлен в Таблице 5, максимальное значение данного показателя было обнаружено в группе пациентов с БП (66,14 лет), минимальное — в группе пациентов с ПДС (53,14 лет).

Таблица 5 — Средний возраст пациентов с различными АБД

Диагноз	Средний возраст пациентов (годы)
АП	55,63
БП	66,14
ПДС	53,14

Все пациенты имели одно или несколько сопутствующих заболеваний (Таблица 6), при этом чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (у 53,9% пациентов), желудочно-кишечного тракта (34,6%), кожные болезни (помимо изучаемых АБД, 23,1%); болезни эндокринной системы и доброкачественные пролиферативные процессы встречались с одинаковой частотой (21,2%), несколько реже наблюдались заболевания опорно-двигательного аппарата (15,4%), онкологические заболевания (9,61%) (в данном случае, поскольку онкологический процесс может сочетаться с АБД, были учтены и текущие заболевания — у 1 пациента, и перенесенные — у 4 пациентов, при этом подтверждено выздоровление/стойкая ремиссия), болезни мочевыводящей системы (11,5%), а также аутоиммунные процессы (исключая изучаемые АБД) и болезни нервной системы (по 7,7%).

Таблица 6 — Количество больных с наиболее частыми сопутствующими заболеваниями

Сопутствующие заболевания	Количество больных с сопутствующими заболеваниями	
	Абсолютное число	%
Сердечно-сосудистая система	28	53,9
артериальная гипертензия	26	50,0
ишемическая болезнь сердца	10	19,2
Желудочно-кишечный тракт	18	34,6
хронический гастрит	13	25,0
хронический панкреатит	7	13,5
Кожные болезни	12	23,1
вторичная пиодермия	8	15,4

Эндокринная система	11	21,2
сахарный диабет	9	17,3
с. Иценко-Кушинга	6	11,5
Пролиферативные процессы	11	21,2
узловой зоб	5	9,6
фиброзно-кистозная мастопатия	4	7,7
Опорно-двигательный аппарат	8	15,4
остеопороз	5	9,6
Онкологические заболевания (в т.ч. в анамнезе у 4 пациентов)	5	9,6
Мочевыводящая система	6	11,5
Аутоиммунные процессы	4	7,7
Нервная система	4	7,7

Относительно высокий процент новообразований может быть связан с тем, что АБД могут выступать в ряде случаев как паранеопластический процесс, однако среди наших пациентов паранеопластический характер АБД был подтвержден только у 1 пациента (поставлен диагноз паранеопластической пузырчатки).

2.2 Структура исследования

На первом этапе всем пациентам было выполнено исследование высыпаний (на одних и тех же выбранных участках кожи) с помощью изучаемых неинвазивных методов — ультразвукового дермасканирования (УД) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ). На основании результатов каждого из методов, а также по их совокупности были поставлены предварительные диагнозы. Затем с того же участка кожи с высыпаниями и с соседнего участка видимо неизменной кожи (для ИГХ) выполнялось взятие биоптатов и были проведены стандартные диагностические процедуры: гистологическое и иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ).

Всем пациентам проводилась клиническая оценка высыпаний с подробным их описанием, а также комплексное обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови, анализ крови на инфекции (сифилис,

ВИЧ, гепатит В и С), общий анализ мочи. При показаниях назначались дополнительные исследования, консультации врачей других специальностей (гастроэнтеролог, эндокринолог, оториноларинголог и других). Был проведен тщательный сбор анамнеза с уточнением времени начала и характера течения заболевания, наследственной отягощенности, сопутствующей патологии.

Окончательный диагноз ставился на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. В процессе статистической обработки полученных результатов была сопоставлена частота выявляемости каждого морфологического признака, выявленного по отдельности УД и КЛСМ, затем проводилось сопоставление с частотой выявления этих признаков классическим гистологическим методом. На следующем этапе сопоставлялась диагностическая точность неинвазивных методов с гистологическим исследованием. И, наконец, были сопоставлены диагностические возможности изучаемых методов (по отдельности и в совокупности) в сравнении со стандартными методами диагностики — гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, на основании чего были сделаны выводы о возможностях каждого метода в отдельности и при совместном их применении в диагностике изучаемых АБД.

2.3 Стандартные методы морфологической диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов

Исследования проводились на базе клиники кожных и венерических болезней УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Кафедры трансплантологии и искусственных органов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Лаборатории иммуногистохимии отдела клинической патологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»

Гистологическое исследование

Было проведено гистологическое исследование биоптатов кожи всех больных. У каждого пациента брали 2 образца кожи — с пораженного участка (предпочтение отдавалось участкам с буллезными элементами, если они были у данного пациента) и с участка видимо не пораженной кожи, расположенного вблизи высыпаний. Второй образец использовался в ходе иммуногистохимического исследования.

Эксцизионная биопсия пораженных участков кожи проводилась под местной анестезией 2% раствором новокаина, размер образцов кожи 0,3х0,5 см. Процедура приготовления препарата была стандартной. Материал помещали в фиксирующую жидкость, затем подготавливали тонкие срезы с помощью микротомы и окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые срезы изучали под микроскопом и фотографировали.

Иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ)

Для выявления фиксированных антител (иммуноглобулинов) и иммунных комплексов применяли классический метод [Белецкая Л.В., Данилова Т.А., 1997; Beutner E., Chorzelski T.P., 1973] иммунофлюоресценции, с использованием IgG и C3 компонента комплемента (а также IgA, IgM).

Серийные криостатные срезы после просушивания (30 мин при комнатной температуре) промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером для удаления свободных растворимых белков, а затем обрабатывали люминесцирующей сывороткой (метка изотиоцианатом флюоресцеина) против иммуноглобулинов классов G, M, A и C3-компонента комплемента. После этого срезы повторно промывали (3-5 мин) и помещали под покрывное стекло в 60% нейтральный глицерин. Затем полученные образцы анализировали и фотографировали. Для контроля одновременно проводили изучение срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

2.4 Изучаемые неинвазивные методы диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов

Неинвазивные исследования (УД и КЛСМ) были выполнены, а их результаты интерпретированы, лично автором и проводились на базе НИО «Иммунозависимых дерматозов» НОК центра Иммунозависимых дерматозов НИЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и клиники кожных и венерических болезней УКБ №2 ГБАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

2.4.1 Ультразвуковое дермасканирование

Ультразвуковое дермасканирование (УД) проводили методом двухмерного ультразвукового сканирования кожи при помощи аппарата Dermascan C Ver.3 («Cortex Technology», Дания) (Рисунок 1), с частотой ультразвуковой волны 20 МГц, проникающей на глубину 7-8 мм.



Рисунок 1 — Dermascan C Ver.3 («Cortex Technology», Дания)

Предпочтение отдавалось участкам с буллезными элементами (если они были у данного пациента). Ультразвуковые волны отражаются от препятствий на границах раздела сред с различной плотностью. Преобразованные в цифровой аналог волны отображаются в виде волн (А-режим) или преобразованных цветовых пикселей (В-режим).

При А-режиме отраженный от кожи сигнал можно наблюдать на экране в виде волны с разной амплитудой, особенно высокой на границе двух сред (внешняя среда/эпидермис и граница дермы/гиподермы). А-режим позволяет с точностью измерить расстояние между двумя амплитудами отраженной волны, что соответствует толщине слоев кожи — эпидермиса и

дермы. В-режим ультразвука соответствует цифровой аналог ультразвуковой волны, отраженной от разных структур кожи, преобразованной в цифровые пиксели с различной интенсивностью свечения. Яркость свечения позволяет судить об акустической плотности тех или иных структур кожи. При В-режиме на экране появляется цветное увеличенное изображение участка кожи с неоднородной эхогенностью (яркостью), что соответствует разнице в плотности между структурами кожи. В-режим позволяет оценить структурные особенности эпидермиса и дермы, получить изображение тканей участка около 1,5 см глубиной 0,7-0,8 см и визуализировать эпидермис, дерму, подкожно-жировую клетчатку, мышечные волокна и придатки кожи (волосяные фолликулы, железы и т.д.).

С помощью УД оценивалась толщина дермы с эпидермисом, интенсивность эхосигнала эпидермиса и дермы в целом, наличие отдельных гипо- и гиперэхогенных участков. Кроме этого, ультразвуковые снимки оценивались по визуальным критериям путем сравнения двух изображений: патологического участка и нормальной кожи (на зеркальном участке тела пациента). Результаты УД (видео и изображения) были сохранены в форматах DCL и TIF.

С помощью УД был выявлен и оценен перечень специфических и неспецифических ультразвуковых признаков АБД, а также специальные ультразвуковые феномены, свидетельствующие о неспецифических изменениях в эпидермисе и дерме, но не имеющие прямых гистологических аналогов: степень снижения общей эхогенности дермы и наличие субэпидермальной гипоэхогенной зоны (Subepidermal Low Echogenic Band, SLEB).

2.4.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

КЛСМ проводилась на аппарате Vivascope 1500 (Lucid Inc, Rochester NY, USA; Mavig GmbH, München, Germany) (Рисунки 2 а, б).



2а



2б

Рисунок 2 а, б — а) комплекс Vivascope 1500 (Lucid Inc, Rochester NY, USA; Mavig GmbH, München, Germany); б) устройство контактного датчика конфокального микроскопа Vivascope 1500.

КЛСМ позволяет послойно исследовать структуру тканей *in vivo* в режиме реального времени с высокой разрешающей способностью, сравнимой с гистологическим исследованием. Сканирование осуществляется с помощью волн длиной 830 нм, мощность не более 16 мВт, что безопасно для всех участников исследования, поскольку не вызывает повреждения кожи или глаз. Сканирование производится в горизонтальной плоскости, методом последовательной покадровой съемки (Рисунок 3).

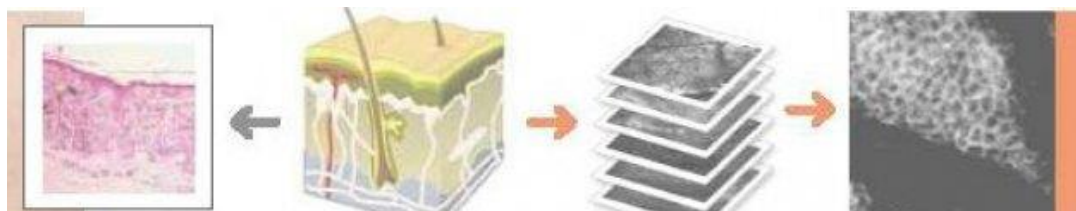


Рисунок 3 — Сравнение принципов получения изображений при гистологическом исследовании и с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа

Площадь отдельного кадра 0,5×0,5 мм, общая площадь исследуемого участка — 4×4 мм, максимальная глубина, на которой можно получить качественное изображение составляет 200-400 мкм (в зависимости от свойств исследуемого участка кожи), что является достаточным для изображения эпидермиса и верхней части дермы (сосочковой и, в некоторых случаях, верхней части ретикулярной). Получение снимков возможно благодаря естественному контрасту и различиям в коэффициенте рефракции компонентов кожи, прежде всего, таких как меланин и кератин [120].

В области контакта с кожей используется специальное устройство (Рисунок 2 б), позволяющее уменьшить образование артефактов. Оно содержит специальное иммерсионное масло и гель на границе раздела фаз. Это устройство состоит из металлического и одноразового пластикового кольца, которое фиксируется непосредственно на коже пациента.

При проведении КЛСМ предпочтение отдавалось участкам с буллезными элементами (если они были у данного пациента). С помощью КЛСМ были выявлены и оценены специфические и неспецифические КЛСМ-признаки АБД, аналогичные выявляемым при гистологическом исследовании. Перечень этих признаков был практически сходен с тем, что и при выполнении УД, но при КЛСМ в пузыре выявляли акантолитические клетки. Кроме того, были выявлены дополнительные специальные КЛСМ-признаки: наличие воспалительных клеток и фибрина в полости пузыря, воспалительный инфильтрат в эпидермисе, признаки пара- или дискератоза в эпидермисе; признак, не имеющих прямых гистологических аналогов: степень повреждения структуры «медовых сот» (нормальной структуры эпидермиса), если такое повреждение есть.

Результаты КЛСМ сохранялись в виде изображений и видеофайлов. Видеодокументирование позволяло наблюдать состояние кожи в динамике, в частности определять и фиксировать интенсивность кровотока в сосудах дермы.

2.4.3 Методика проведения исследования морфологии кожи неинвазивными методами

В соответствии с целью и задачами был разработан общий дизайн исследования и конкретная методика проведения исследования кожи неинвазивными методами (УД и КЛСМ), состоящая из нескольких этапов. Все полученные данные вносились в протоколы обследования больных, а также были систематизированы в форме статистических таблиц.

1. Для изучения диагностической ценности неинвазивных методов при разных АБД пациенты дважды были разделены на группы: 1) в зависимости от окончательного диагноза – на 4 группы (АП, БП, ПДС, LAD) 2) в зависимости от наличия буллезных высыпаний — на 2 группы (с буллезными элементами и без них); данное решение объясняется тем, что при отсутствии буллезных высыпаний гистологическое исследование менее информативно у пациентов с АБД, это же можно предположить и в отношении изучаемых методов. Все дальнейшие описания и расчеты производились по указанным группам отдельно и в совокупности.

2. На основании данных литературы был сформирован стандартный перечень специфических и неспецифических для АБД гистологических признаков, которые являются критериями диагноза изучаемых АБД. На первом этапе исследования было проведено УД и КЛСМ с выявлением и описанием данного перечня признаков или их прямых аналогов. Специфические признаки: наличие пузыря на исследуемом участке кожи, в случае его обнаружения определяли уровень его расположения (интра- или субэпидермальный) и наличие в его полости клеточного содержимого (при УД) или акантолитических клеток (при КЛСМ). Неспецифические признаки: наличие инфильтрата и расширенных сосудов дермы.

3. Далее была сопоставлена выявляемость гистологическим, УД- и КЛСМ- методами каждого из вышеописанных признаков. Результаты УД и КЛСМ сравнивались с результатами гистологического исследования по ключевым диагностическим критериям: 1) определение локализации пузыря

(если есть), 2) выявление клеточного содержимого в полости пузыря, 3) наличие неспецифических признаков (расширенные сосуды и инфильтрация дермы), а также степень совпадения неспецифических признаков (полностью или не полностью совпали).

4. Помимо указанного перечня признаков, каждым из методов (УД и КЛСМ) были выявлены и описаны некоторые свои дополнительные (аналогичные гистологическим), а также специальные УД- и КЛСМ-признаки, не имеющие прямых гистологических аналогов, но отражающие характерные или неспецифические структурные и функциональные изменения в коже при различных АБД, определена их частота выявляемости.

5. На основании совокупности результатов, полученных УД и КЛСМ по отдельности и в совокупности, были поставлены предварительные диагнозы (1. только по данным УД, 2. только по данным КЛСМ, 3. совместная оценка УД+КЛСМ). При постановке диагноза были получены 3 типа ответов: 1) диагноз не поставлен, 2) определена только группа дерматоза (интра- или субэпидермальный), 3) есть точный диагноз.

6. Далее была изучена степень совпадения указанных диагнозов с гистологическими. Было получено 3 группы ответов: 1) диагнозы не совпали, 2) совпала только группа дерматоза, 3) диагноз совпал полностью.

Таким образом, была определена выявляемость различных признаков изучаемых АБД с помощью стандартного и неинвазивных методов, определена частота совпадений УД- и КЛСМ-диагнозов с гистологическими для разных групп пациентов.

Краткая схема распределения изучаемых патоморфологических признаков по группам (методика проведения исследования) представлена на Рисунке 4.

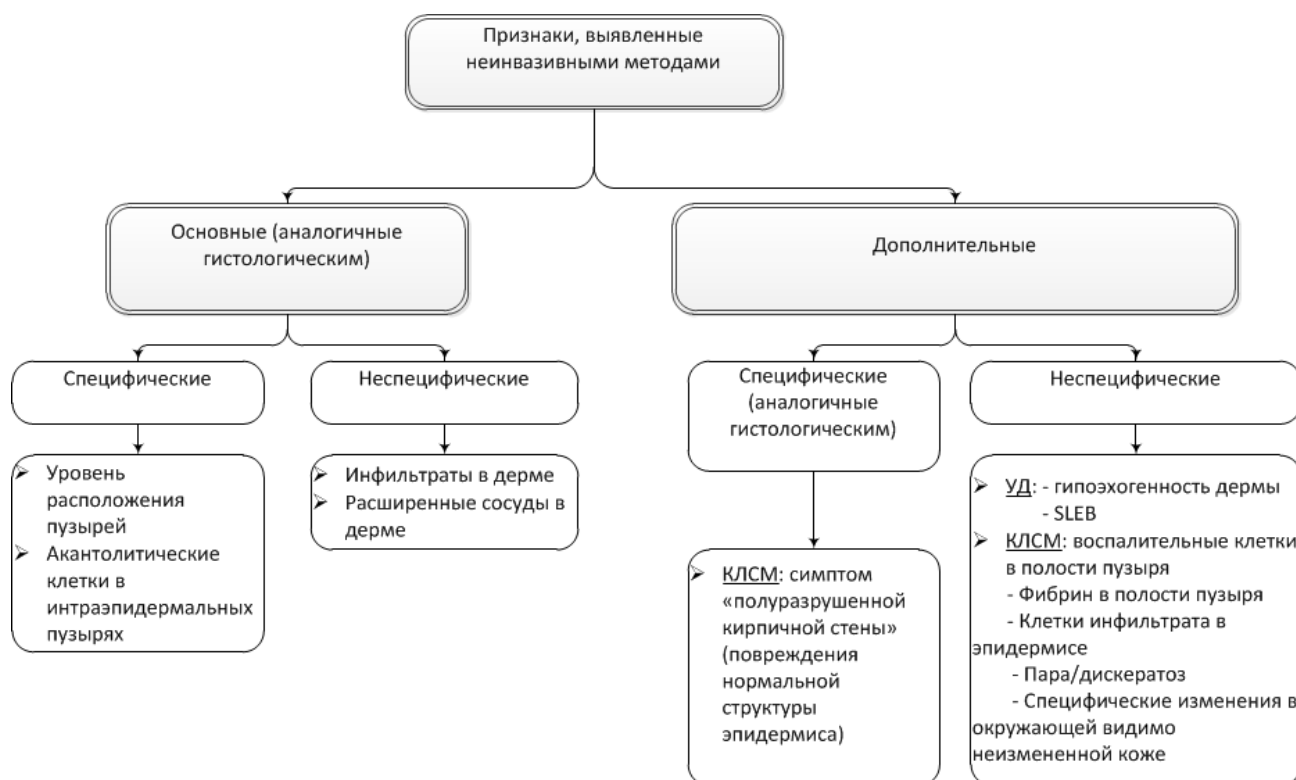


Рисунок 4 — Краткая схема распределения изучаемых патоморфологических признаков

2.5 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ был выполнен с применением статистического непараметрического критерия — точного метода Фишера, который не зависит от характера распределения показателя. Данный критерий можно применять для сравнения дискретных переменных (обозначающих, например, наличие или отсутствие симптома или степень тяжести проявления какого-либо нарушения); точный метод Фишера можно использовать также и в случаях, когда значение признака встречается очень редко (до нуля раз). Для каждого признака (из включенных в анализ) было выполнено сравнение заданных групп пациентов (реализаций) и выявлены достоверные различия. Кроме того, вычислялся относительный риск каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом. Для построения графиков и проверки нормальности распределения количественных признаков, проведения сравнения групп пациентов и получения описательной статистики применялись пакеты программ EXCEL (Microsoft office 2010) и STATISTICA 6.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 52 пациента: 17 (32,7%) мужчин и 35 (67,3%) женщин. Средний возраст всех пациентов с различными АБД составил 57,92 лет. Средний возраст пациентов (Рисунок 5) с БП достоверно отличался (в среднем на 11–13 лет) от среднего возраста пациентов с АП ($p < 0,05$) и с ПДС ($p < 0,05$). Наименьший средний возраст был в группе больных ПДС.

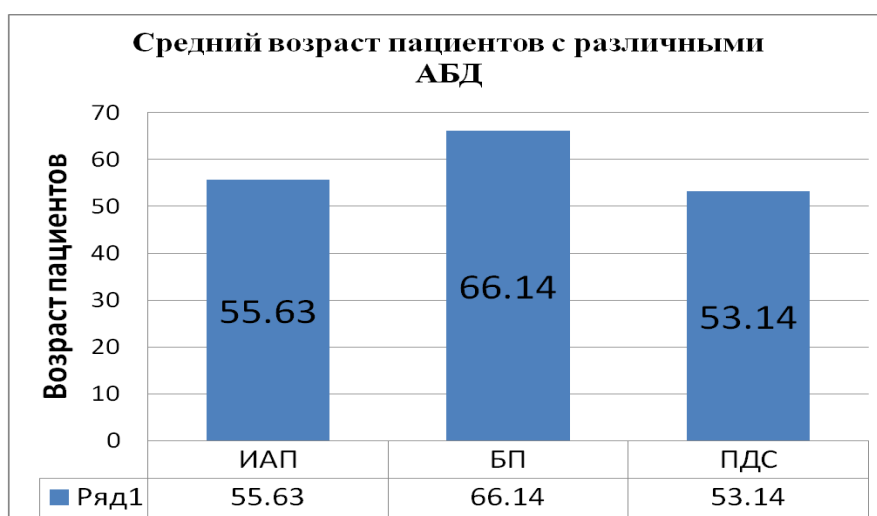


Рисунок 5 — Средний возраст пациентов с различными АБД

Распределение пациентов по возрасту представлено на Рисунке 6.



Рисунок 6 — Распределение пациентов по возрасту

После проведения полного обследования с применением неинвазивных и стандартных методов, в зависимости от окончательного диагноза (основанного на результатах гистологического и ИГХ-исследования), пациенты были разделены на 4 группы (Рисунок 7). В первую, наиболее многочисленную, группу вошли пациенты с АП — 30 человек (57,7%), во вторую — 14 пациентов с БП (26,9%), в третью — 7 пациентов с ПДС (13,5%), наименьшей группой оказалась группа LAD — 1 пациент (1,9%).

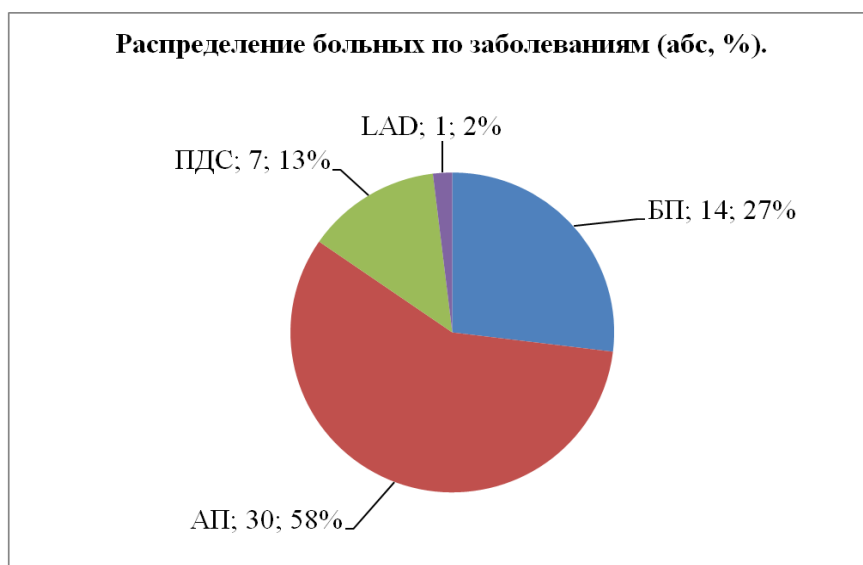


Рисунок 7 — Распределение больных по заболеваниям (абс, %).

Пациенты с АП были распределены на 4 группы в зависимости от формы АП. Наиболее частой оказалась вульгарная пузырчатка (21 пациент, 70% от всех пациентов с АП) и себорейная (7 пациентов, 23,33%), листовидная и паранеопластическая формы были диагностированы у двоих пациентов (Рисунок 8).



Рисунок 8 — Распределение больных АП по формам (абс, %).

Суммарные данные по всем АБД, а также по формам АП представлены на Рисунке 9.

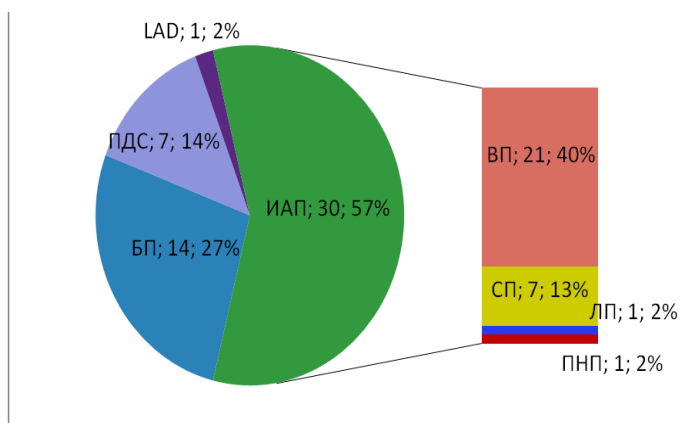


Рисунок 9 — Соотношение пациентов с различными формами АБД (абс, %)

При анализе соотношения мужчин и женщин в группах с разными диагнозами были выявлены следующие особенности (Таблица 7, Рисунок 10).

Таблица 7 – Распределение больных с различными АБД по полу

Заболевания	Мужчины (абс, %)	Женщины (абс, %)	Всего (абс, %):
АП	13 (43,3%)	17 (56,7%)	30 (100%)
БП	3 (21,4%)	11 (78,6%)	14 (100%)
ПДС	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)
LAD	0	1	1 (100%)
Все группы:	17 (32,7%)	35 (67,3%)	52 (100%)

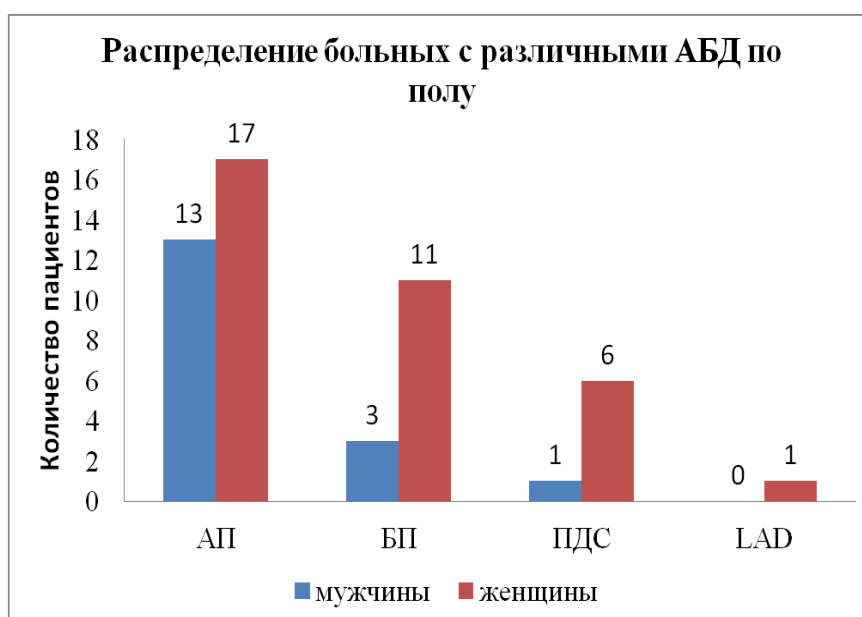


Рисунок 10 — Распределение больных различными АБД по полу

Среди больных ПДС и БП преобладали женщины. Среди больных различными формами АП также было больше женщин.

Одной из основных характеристик клинической картины больных АБД является вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, в первую очередь, слизистой полости рта. В исследование были включены только пациенты, имеющие высыпания на коже, а также пациенты с высыпаниями на коже и слизистых. Пациенты с изолированным поражением слизистых включены не были. При этом высыпания на слизистых наблюдались только у пациентов с АП и БП. Соответственно, изолированное поражение кожи наблюдалось у 34 больных (65,4%), сочетанное поражение кожи и слизистой полости рта — у 18 (34,6%) пациентов (Таблица 8)

Таблица 8 — Локализация патологического процесса у больных АП и БП

Локализация	Количество пациентов	%
Только кожа	34	65,4%
Кожа и слизистая оболочка полости рта	18	34,6%
Всего:	52	100%

Буллезные элементы у пациентов с АБД не всегда можно обнаружить на коже и слизистых, что может быть связано как с морфологией таких элементов (быстрое вскрытие пузырей при вульгарной пузырчатке), так и с особенностями некоторых вариантов АБД, при которых классические буллезные элементы могут при осмотре не наблюдаться. У 10 (19,2%) пациентов буллезные высыпания отсутствовали (Таблица 9), при этом большую часть этой группы составили пациенты с вульгарной и себорейной пузырчаткой (5 и 4 пациента, соответственно).

Таблица 9 — Наличие буллезных высыпаний у пациентов с различными диагнозами

Диагнозы	Буллезные высыпания		Всего пациентов
	есть	нет	
АП (все формы)	21 (70% от 30)	9 (5-ВП, 4-СП) 30% от 30	30
БП	13	1	14
ПДС	7	0	7
LAD	1	0	1
Итого:	42 (80,8%)	10 (19,2%)	52 (100%)

У пациентов без буллезных элементов характер высыпаний был различным (Таблица 10): у 4 (40%) пациентов присутствовали

преимущественно корки, у 3 (30%) чаще наблюдались эрозии, папулы — также у 3 (30%) пациентов.

Таблица 10 — Характер преобладающих высыпаний у пациентов без буллезных высыпаний

Преобладающие высыпания	Абсолютное число	%
папулы	3	30%
эрозии	3	30%
корки	4	40%
Все группы:	10	100

Зуд является одним из наиболее частых симптомов АБД. Среди пациентов, включенных в исследование, зуд присутствовал у 17 (56,7%) пациентов с АП, 13 (92,9%) пациентов с БП, 6 (85,7%) пациентов с ПДС. Таким образом, частота зуда была достоверно выше среди пациентов с БП и ПДС ($p < 0,05$).

Вторичная инфекция (Таблица 11) является частым осложнением АБД, ее симптомы наблюдались у 11 (21,2%) пациентов, среди них было 5 пациентов с ПДС, 4 – с ВП и 2 – с СП.

Таблица 11 — Частота вторичной инфекции.

Вторичная инфекция кожи	Количество пациентов (абс)	%
есть	11 (из них: 5-ПДС, 4-ВП, 2 СП)	21,2
нет	41	78,8
Всего:	52	100%

Таким образом:

- Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 1:2 (67,3% и 32,7%).
- Средний возраст пациентов составил $57,92 \pm 1,6$ лет.

- ВП и СП статистически значимо чаще страдали женщины (78,6% и 85,7%; $p < 0,05$).
- Среди сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (53,8% и 34,6% больных соответственно).
- Первичные высыпания у больных АП и БП возникали как сочетанное поражение кожи и слизистой полости рта в 34,6% случаев, в виде изолированного поражения кожи — в 65,4%.
- Классические буллезные высыпания отсутствовали у 10 (19,2%) пациентов.
- Вторичные инфекционные поражения кожи наблюдались у 21,2% пациентов, а именно у больных ПДС, ВП и СП.

3.2 Гистологическая картина кожи при аутоиммунной пузырчатке, буллезном пемфигоиде Левера, хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли, IgA-линейном дерматозе

Гистологическое исследование в диагностике АБД имеет ключевое значение, однако, вследствие частичного морфологического сходства некоторых заболеваний и их форм, «золотым стандартом» дифференциальной диагностики АБД в настоящее время является совместное применение гистологического и иммуногистохимического (прямая РИФ) исследований. Проведение прямой РИФ позволяет выявить специфические аутоантитела и компоненты комплемента, характерные для определенных заболеваний, что делает диагностику АБД значительно более точной. Тем не менее, полноценно изучить морфологическую картину кожи при АБД возможно только с помощью гистологического метода, позволяющего детально рассмотреть структурные особенности кожи, в том числе и на субклеточном уровне. Гистологическое исследование позволяет выявить ключевые диагностические, а также дополнительные признаки АБД, в связи с этим, именно этот метод был выбран в качестве эталонного для

сопоставления морфологических данных, полученных изучаемыми неинвазивными методами.

Ключевыми гистологическими диагностическими критериями АБД является наличие пузырей и их локализация, на основании которой АБД подразделяют на две большие группы — интра- и субэпидермальные. Также диагностически значимо обнаружение в полости эпидермального пузыря специфических акантолитических клеток [6, 33]. Данные признаки относят к специфическим. Оценка неспецифических признаков (инфильтрат в дерме, расширенные сосуды) также важна, так как для ряда дерматозов их наличие характерно.

Указанные признаки были выбраны в качестве основных (объединены в группу основных признаков) для изучения диагностических возможностей неинвазивных методов. Кроме перечисленных признаков, для многих АБД существует ряд специфических дополнительных гистологических признаков (например, симптом полуразрушенной кирпичной стены при ПДС), они также были изучены в ходе исследования. Гистологическая картина каждого из изучаемых заболеваний подробно описана в литературе [6, 33]. Краткие сведения по каждому из заболеваний представлены в Таблице 12.

Таблица 12 — Морфологическая картина АП, БП, ПДС, LAD.

Заболевания	гистологические особенности
АП (ВП)	внутриэпидермальная полость, супрабазальный акантолиз (обнаруживаются акантолитические клетки), симптом «могильных плит», смешанный умеренный инфильтрат (бывает не всегда)
БП	субэпидермальный пузырь, воспалительные клетки и фибрин в полости пузыря, эозинофильный спонгиоз в эпидермисе, выраженный инфильтрат дермы с преобладанием эозинофилов, отек дермы
ПДС	интраэпидермальные лакуны и полости с акантолитическими (отличаются от АК при АП) и воспалительными клетками, трансэпидермальный неполный акантолиз (симптом

	«полуразрушенной кирпичной стены»), дискератоз (не всегда), в дерме преимущественно лимфоцитарный/смешанный инфильтрат и отек
LAD	субэпидермальная полость, эозинофильный и/или нейтрофильный спонгиоз, распространенные дермальные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов, микроабсцессы в сосочках дермы (также может быть большое количество фибрина и лейкоцитоклазия), отек дермы

Таким образом, изучаемые АБД имеют ряд хорошо различимых как специфических, так и неспецифических гистологических признаков. На основании этих данных, была сформирована основная группа признаков, аналоги которым можно найти с помощью УД и КЛСМ и, соответственно, сопоставить по ним изучаемые методы с гистологическим исследованием. Данная группа признаков была изучена всеми тремя методами (УД и КЛСМ, а затем гистологическим). Кроме этого, для каждого заболевания были определены дополнительные признаки, которые выявлялись одним или несколькими методами (в зависимости от технических особенностей самих методов). Гистологические признаки, аналоги которым не могут быть технически обнаружены с применением УД и КЛСМ, а также диагностически не значимые в данную группу включены не были.

3.3 Методика описания гистологических признаков и шкала их оценки

Гистологическое исследование было выполнено всем пациентам на втором этапе (после УД и КЛСМ), результаты были оценены в виде выявляемости каждого из признаков в каждой из нозологических групп. Отдельно была проведена оценка выявляемости признаков среди пациентов без буллезных высыпаний. В Таблице 13 представлена шкала оценки каждого признака.

Таблица 13 — Шкала оценки основной группы морфологических признаков

Признак	Варианты оценки
Специфические признаки	
Определение локализации пузыря	0 - не определена, 1- определена; (если есть пузыри)
Какова локализация пузыря	1- интраэпидермальный, 2- субэпидермальный (заполняется, если определена локализация пузыря)
Акантолитические клетки в интраэпидермальном пузыре	0- не найдены, 1- найдены (заполняется, если выявлен интраэпидермальный пузырь)
Неспецифические признаки	
Неспецифические признаки в целом	0- не выявлены, 1- выявлены
Инфильтрат в дерме	0- нет, 1- есть (заполняется, если неспецифические признаки в целом выявлены)
Расширенные сосуды дермы	0- нет, 1- есть (заполняется, если неспецифические признаки в целом выявлены)

3.4 Результаты гистологического исследования: выявляемость признаков, диагностические заключения

В Таблице 14 представлены результаты гистологического исследования образцов кожи пациентов с буллезными высыпаниями, из которой следует, что наличие и локализация пузыря данным методом определялась в 100% случаев, т.е. у всех 42 пациентов с буллезными высыпаниями. Акантолитические клетки в интраэпидермальном пузыре были обнаружены только у 8 (38,1%) пациентов с АП и у 7 (100%) пациентов с ПДС, в целом частота выявления клеток в группе с интраэпидермальными пузырями составила 53,6%. Неспецифические признаки были обнаружены у 38 из 42 (90,5%) пациентов, при этом инфильтрация дермы наблюдалась у 85,7% пациентов с АП и 92,3% с БП. Обращает на себя внимание, что в группе ПДС инфильтрат присутствовал в 100% случаев. Расширенные сосуды были

обнаружены только у 3 (23,1%) пациентов с БП и у 7 (33,3%) с АП. При этом у пациентов с ПДС частота выявления данного признака была значительно выше и составила 57,1% ($p < 0,05$). У единственного пациента с LAD были выявлены оба неспецифических признака.

Таблица 14 — Частота выявления основной группы признаков у больных с буллезными высыпаниями (АП, БП, ПДС, LAD) гистологическим методом (абс, %)

	Определена локализация пузыря	АК в интраэпидермальном пузыре	неспецифические признаки в целом	инфильтрат в дерме	Расширенные сосуды	Всего пациентов
АП	21 (100%)	8 (38,1%)	18 (85,7%)	18 (85,7%)	7 (33,3%)	21 (100%)
БП	13 (100%)	-	12 (92,3%)	12 (92,3%)	3 (23,1%)	13 (100%)
ПДС	7(100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	4 (57,1%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего	42 (100%)	15 (53,6%)	38 (90,5%)	38 (90,5%)	15(35,7 %)	42 (100%)

У пациентов без буллезных высыпаний неспецифические признаки выявлялись в 100% случаев, при этом инфильтрат дермы присутствовал у всех пациентов, а расширенные сосуды — только у 5 (55,6%) пациентов с АП и пациента с БП (Таблица 15).

Таблица 15 — Частота выявления основной группы признаков у больных без буллезных высыпаний (АП, БП) гистологическим методом

	Неспецифические признаки в целом	Инфильтрат в дерме	Расширенные сосуды	Всего пациентов
АП	9 (100%)	9 (100%)	5 (55,6%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего:	10 (100%)	10 (100%)	6 (60%)	10 (100%)

Таким образом, гистологическое исследование показывает высокую частоту выявления основных диагностических признаков, как специфических, так и неспецифических, при изучаемых заболеваниях. При этом обращает на себя внимание факт, что частота выявления акантолитических клеток при АП относительно невысока (38,1%).

3.5 Результаты ультразвукового дермасканирования кожи при изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозах

3.5.1 Ультразвуковые признаки, частота их выявления, сопоставление с данными гистологического исследования

Основная группа ультразвуковых признаков

Стандартный перечень специфических и неспецифических признаков, изученных на первом этапе УД-диагностики, и шкала их оценки практически полностью совпадает с таковым при гистологическом исследовании, что важно для сравнения результатов УД с данными гистологического исследования. Отличием является невозможность дифференцировки отдельных клеток в полости пузыря и определения их морфологических особенностей, что затрудняет выявление акантолитических клеток. Однако методом УД можно определить присутствие выраженного экзогенного содержимого в целом.

В Таблице 16 представлена выявляемость признаков методом УД у пациентов с буллезными высыпаниями. Частота определения локализации пузыря была высокой и составила от 85,7% у пациентов с ПДС до 100% у пациентов с БП. Содержимое в интраэпидермальном пузыре определялось только у 5 пациентов (23,8%) с АП; у пациентов с ПДС этот показатель достоверно выше — 85,7% (6 пациентов) ($p < 0,05$). Выявляемость неспецифических признаков в целом составила от 71,4% до 100%.

Таблица 16 — Частота выявления основной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом УД

	Определена локализация пузыря	Содержимое в интраэпидермальном пузыре	неспецифические признаки в целом	инфильтрат в дерме	Расширенные сосуды	Всего пациентов с буллезными высыпаниями
АП	20 (95,3 %)	5 (23,8%)	15 (71,4%)	14 (66,7%)	6 (28,6%)	21 (100%)
БП	13 (100%)	субэпидермальная полость	11 (84,6%)	10 (76,9%)	7 (53,9%)	13 (100%)
ПДС	6 (85,7%)	6 (85,7%)	7 (100%)	7 (100%)	6 (85,7%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	субэпидермальная полость	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего	38 (90,5%)	11(42,3%)	34 (80,95%)	32 (76,2%)	20 (47,6%)	42 (100%)

У пациентов без буллезных высыпаний (Таблица 17) инфильтрат в дерме определялся в 100% случаев, при этом расширенные сосуды дермы были видны только у 5 (55,6%) пациентов с АП.

Таблица 17 — Частота выявления основной группы признаков у больных (АП, БП) без буллезных высыпаний методом УД

	неспецифические признаки в целом	инфильтрат в дерме	расширенные сосуды	Всего пациентов без буллезных высыпаний
АП	9 (100%)	9 (100%)	5 (55,6%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)
Всего:	10 (100%)	10 (100%)	5 (55,6%)	10 (100%)

Частота выявления инфильтрата и расширенных сосудов дермы в обеих группах (с буллезными высыпаниями и без них) составила 80,8% и 48,1%, соответственно.

Ниже представлены примеры изображений и их описаний (УД) с основными оцениваемыми признаками (Рисунок 11).

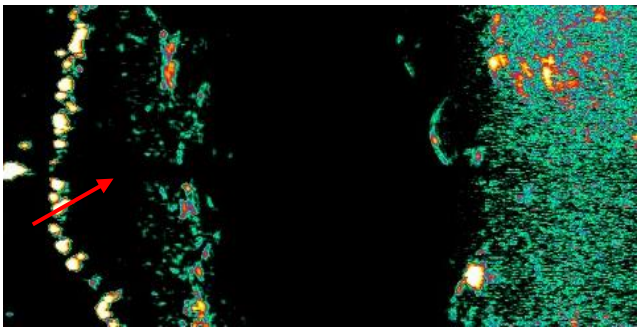
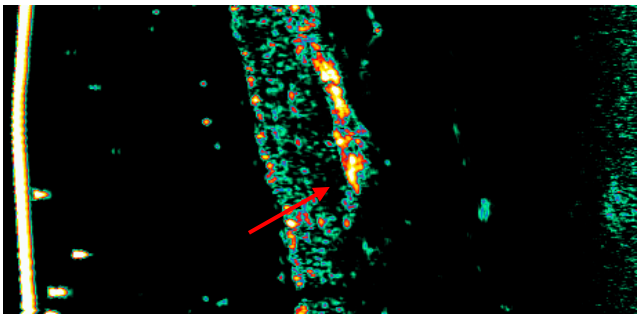
Гипоэхогенность верхней части дермы, отек и инфильтрация; сформированная субэпидермальная полость	
Сниженная эхогенность эпидермиса и дермы, формирование субэпидермальных полостей, выраженный дермальный инфильтрат	

Рисунок 11 — Примеры патоморфологических признаков, выявляемых методом УД

В таблице 18 приведено сопоставление выявляемости каждого основного признака при выявлении методом УД в сравнении с гистологическим исследованием в разных нозологических группах (приведено число случаев с одинаковым результатом диагностики). Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой частоте совпадений при определении локализации пузыря, а также выявлении неспецифических признаков.

Таблица 18 — Совпадение результатов выявления основной группы признаков гистологическим методом и УД у пациентов с буллезными высыпаниями

	Определена локализация пузыря	Выявление АК/содержимого в интраэпидермальном пузыре	Выявление неспецифических признаков	Степень совпадения неспецифических признаков (1-полное, 2 – неполное)	Всего пациентов с буллезными высыпаниями
АП	20 (95,3%)	13 (61,9%)	18 (85,7%)	1-14 (77,8%); 2-4 (22,2%)	21 (100%)
БП	13 (100%)	-	12 (92,3%)	1-5 (41,7%); 2-7 (58,3%)	13 (100%)
ПДС	6 (85,7%)	6 (85,7%)	7 (100%)	1-5 (71,4%); 2-2 (28,6%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)

При анализе совпадений выявления признаков методами УД и гистологическим было установлено: частота совпадения корректного определения уровня расположения пузыря методом УД и гистологическим достаточно высока (85,7-100%), частота совпадений при определении содержимого пузыря ниже, причем в группе пациентов с АП она составила 61,9%, что ниже, чем в группе пациентов с ПДС (85,7%). Данный факт может объясняться большим количеством экзогенного (контрастного) содержимого в интраэпидермальных полостях при ПДС за счет присутствия клеток воспалительного инфильтрата. В целом уровень совпадений при выявлении дополнительных признаков был высоким (85,7%–100%), однако при анализе степени совпадения конкретных признаков (выявление воспалительной инфильтрации и расширенных сосудов) процент совпадений был значительно ниже: полное совпадение наблюдалось в 41,7–77,8%.

При анализе совпадений результатов УД и гистологического исследования у пациентов без буллезных высыпаний (Таблица 19) было установлено, что, несмотря на высокую частоту совпадений по выявлению неспецифических признаков в целом, частота полного совпадения результатов составляет 66%.

Таблица 19 — Совпадение результатов выявления основной группы признаков гистологическим методом и УД у пациентов без буллезных высыпаний (количество больных)

	Выявление неспецифических признаков	Степень совпадения признаков - полностью	Степень совпадения признаков - не полностью	Всего пациентов (без булл высып)
АП	9 (100%)	6 (66%)	3 (33%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)

Дополнительная группа ультразвуковых признаков

При выполнении УД, помимо описанных выше основных признаков, которые напрямую соотносятся с соответствующими гистологическими признаками, был также выявлен ряд дополнительных признаков — степень экзогенности дермы и SLEB — субэпидермальная гипоэхогенная область (Subepidermal Low Echogenic Band) для которых не существует прямых гистологических аналогов, однако они могут иметь важное диагностическое значение [31,112,163]. Признак SLEB в ультразвуковой диагностике описан в качестве одного из основных критериев фотостарения кожи, поскольку его морфологической основой являются проявления эласто́за и отека сосочкового слоя дермы. Однако данный феномен может наблюдаться и при других состояниях кожи, в частности при воспалительных дерматозах может наблюдаться аналогичная гипоэхогенная полоса [163]. В таких случаях появление этой области обусловлено, преимущественно, отеком папиллярной дермы, а также возможным нарушением нормальной структуры тканей в этой области. Снижение общей экзогенности дермы обусловлено инфильтрацией и отеком. Данные дополнительные признаки ранее были описаны в литературе, посвященной УД при других заболеваниях кожи. Варианты оценки признаков указаны в Таблице 20.

Таблица 20 — Шкала оценки дополнительной группы морфологических ультразвуковых признаков

Признак	Варианты оценки
Гипоэхогенность дермы:	0-нет, 1-есть
Степень гипоэхогенности дермы:	1-слабо выражена, 2- значительная
Наличие SLEB:	0-нет, 1- есть

Полученные результаты выявления дополнительной группы признаков с помощью УД в группе пациентов с буллезными высыпаниями отражены в Таблице 21.

Таблица 21 — Частота выявления дополнительной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом УД

	Обнаружена гипоэхогенность дермы:	Степень гипоэхогенности дермы: 1- слабая, 2- значительная	наличие SLEB:	Всего пациентов
АП	<u>19</u> (90,5%)	1-14 (73,7%); 2-5 (26,3%)	5 (23,8%)	21 (100%)
БП	<u>12</u> (92,3%)	1-5 (41,7%), 2-7 (58,3%)	3 (23,1%)	13 (100%)
ПДС	<u>7</u> (100%)	1-1 (14,3%), 2-6 (85,7%)	3 (42,9%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	1-1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего	39 (92,8%)	1- 21 (53,8%), 2- 18 (46,2%)	12 (28,6%)	42 (100%)

Из данных таблицы следует, что гипоэхогенность дермы присутствовала в 90,5-100% случаев, при этом ее выраженность значительно варьировала в зависимости от заболевания: при ПДС у большинства пациентов (85,7%) наблюдалась значительная гипоэхогенность дермы, тогда как при АП этот показатель составлял 26,3% ($p < 0,05$). Наличие SLEB также выявлялось чаще при ПДС (42,9%) ($p < 0,05$), чем при БП и АП (по 23,1% и 23,8%, соответственно).

У пациентов без буллезных высыпаний также была отмечена высокая частота выявления указанных признаков (Таблица 22), особенно гипоэхогенности дермы (88,9% и более). При этом в подавляющем большинстве случаев у пациентов с АП (62,5%) выраженность признака была

значительной. SLEB определялась только у пациентов с АП, причем только у 44,4%). Средний показатель выявления гипозхогенности дермы по обеим группам составил 92,3%.

Таблица 22 — Частота выявления дополнительной группы признаков у больных (АП, БП) без буллезных высыпаний методом УД (абс, %)

	Обнаружена гипозхогенность дермы	Степень Гипозхогенности дермы: 1- слабая, 2-значительная	наличие SLEB	Всего пациентов
АП	8 (88,9%)	1-3 (37,5%); 2-5 (62,5%)	4 (44,4%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	2-1 (100%)	0	1 (100%)
Всего	9 (90%)	1- 3 (33,3%), 2- 6 (66,7%)	4 (40%)	10 (100%)

3.5.2 Диагностические заключения на основе ультразвукового дермасканирования

На основе данных, приведенных выше, была оценена диагностическая результативность метода УД в группе пациентов с буллезными высыпаниями и в группе без них. Для этого был произведен подсчет случаев постановки точного диагноза методом УД, а также случаев определения морфологического типа дерматоза (суб- или интраэпидермальный). Полученные результаты указаны в Таблице 23 и на Рисунке 12.

Таблица 23 — Результаты УД-диагностики у пациентов с буллезными высыпаниями

	УД-диагноз: не поставлен	Определен только тип дерматоза	Есть точный диагноз	Всего пациентов с буллезными высыпаниями
АП	1 (4,76%)	12 (57,1%)	8 (38,14%)	21 (100%)
БП	0 (0%)	12 (92,3%)	1 (7,69%)	13 (100%)
ПДС	1 (14,3%)	3 (42,85%)	3(42,85%)	7 (100%)
LAD	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Всего:	2 (4,76%)	28 (66,7%)	12 (28,6%)	42 (100%)

Как видно из данной таблицы, частота постановки точного диагноза данным методом при каждом из заболеваний не превышала 42,85% (ПДС) и была минимальной в случае БП (7,69%) ($p < 0,05$). В целом по группе с буллезными высыпаниями она составила 28,6%. Однако обращает на себя внимание достаточно высокая частота правильного определения морфологического типа дерматоза, варьирующая от 42,85% при ПДС до 92,3% при БП и составившая в целом по группе 66,7%. Таким образом, тип дерматоза был правильно определен в 95,3% случаев. Неинформативным метод оказался у 4,76% пациентов: в 1 случае ПДС (14,3%) и в 1 случае АП (4,76%).

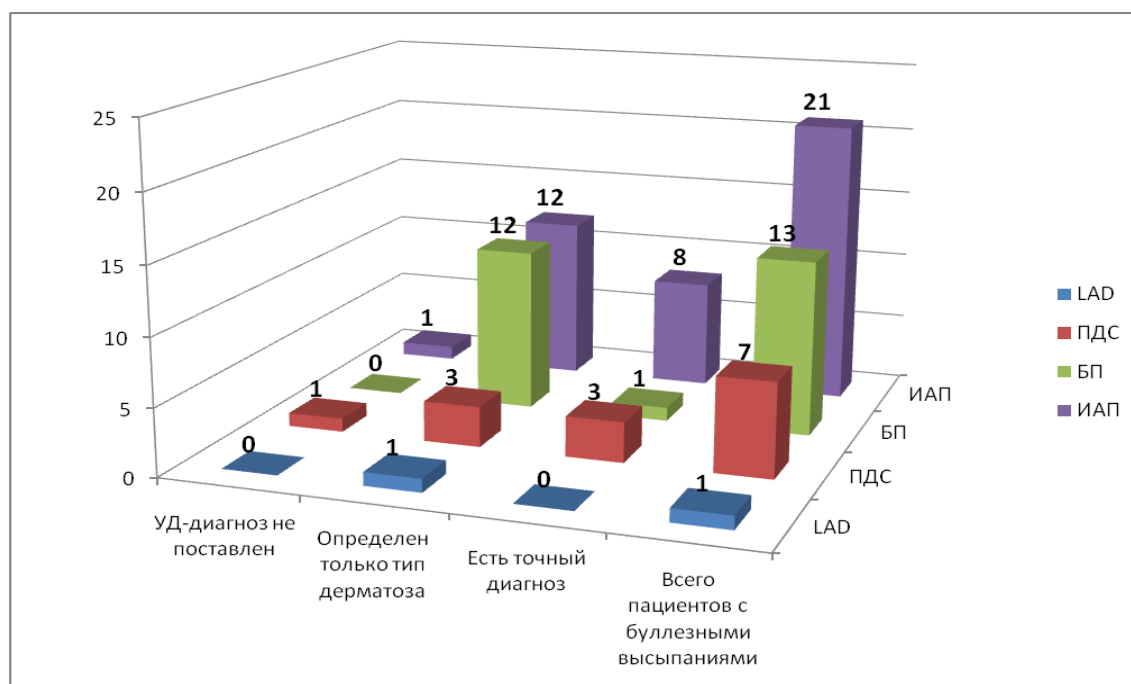


Рисунок 12 — Результаты УД-диагностики у пациентов с буллезными высыпаниями

При анализе информативности УД в группе пациентов без буллезных высыпаний (Таблица 24) было установлено, что точный диагноз, так же, как и тип дерматоза, не был определен ни в одном из 10 случаев.

Таблица 24 — Результаты УД-диагностики у пациентов без буллезных высыпаний

	УД- диагноз: не поставлен	определен только тип дерматоза	есть точный диагноз	Всего пациентов без буллезных высыпаний
АП	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Всего:	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)

3.5.3 Соответствие ультразвуковых диагнозов гистологическим

Для определения возможностей УД для диагностики изучаемых АБД было проведено сопоставление диагностической точности УД и гистологического исследования (Таблица 25, Рисунок 13)

Таблица 25 — Количество совпадений ультразвукового и гистологического диагнозов.

	С буллезными высыпаниями				Без буллезных высыпаний			
	Не совпали	Совпали	Совпала только группа БД	всего	Не совпали	Совпа ли	Совпала только группа БД	Всего
АП	1 (4,76%)	8 (38,1%)	12 (57,1%)	21 (100%)	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
БП	0 (0%)	1 (7,69%)	12 (92,3%)	13 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
ПДС	1 (14,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7 (100%)	-	-	-	-
LAD	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	-	-	-	-
Всего	2 (4,76%)	12 (28,5%)	28 (66,7%)	42 (100%)	10 (100%)	0	0	10 (100%)

Из данной таблицы видно, что в группе с буллезными высыпаниями наибольшее количество совпадений с гистологическим исследованием наблюдается при определении группы дерматоза: от 42,9% при ПДС до 92,3% при БП, составив в целом 66,7%. Постановка точного диагноза, совпавшего с гистологическим, была достигнута по группе у 28,5% пациентов: в 38,1% случаев АП и 42,9% случаев ПДС, однако, при БП диагноз был поставлен только 1 пациенту (7,69%).

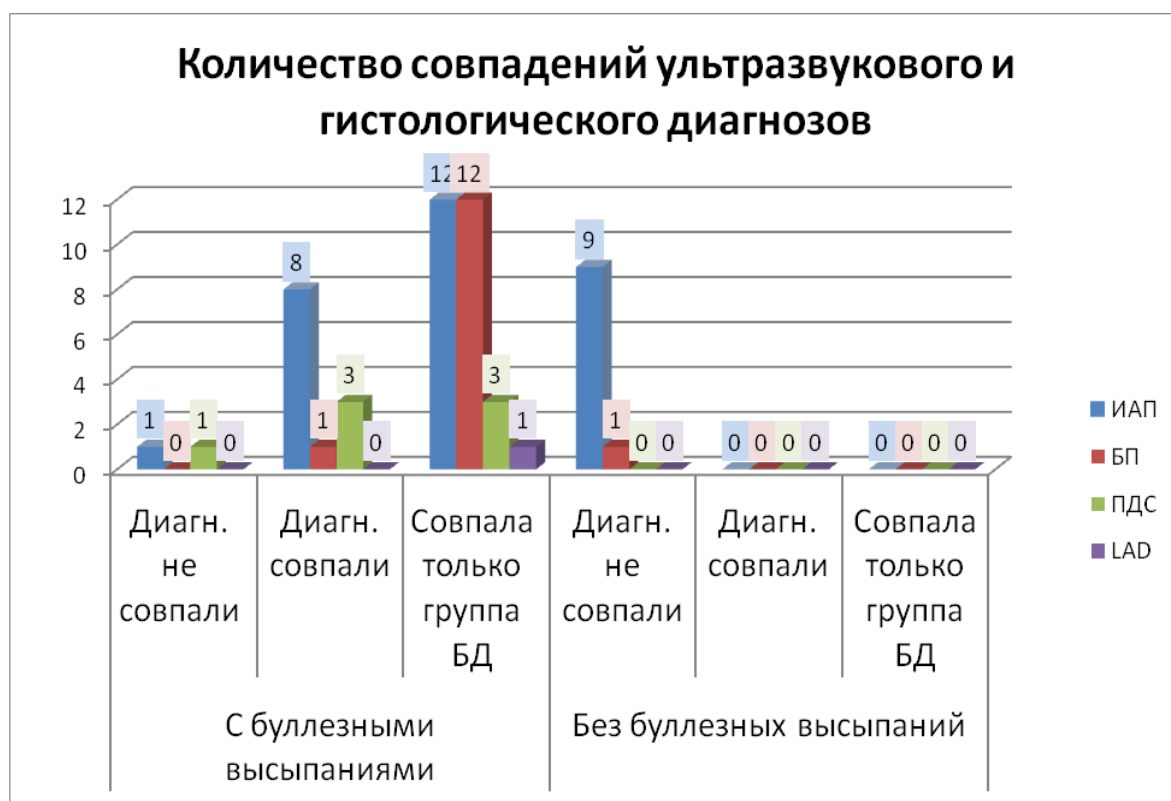


Рисунок 13 — Количество совпадений ультразвукового и гистологического диагнозов.

3.5.4 Возможности дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с помощью ультразвукового дермасканирования

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что метод УД в целом показал недостаточно высокую диагностическую точность в отношении дифференциальной диагностики изучаемых АБД. Значительные сложности возникали при отсутствии классических буллезных

элементов, в этой группе пациентов метод был нерезультативен. Однако была выявлена достаточная точность для установления группы дерматоза (интра- или субэпидермальный) у пациентов с буллезными высыпаниями, а также высокая выявляемость неспецифических признаков, в том числе дополнительных, что может быть использовано для уточнения степени воспалительных изменений в дерме.

Можно сделать вывод о том, что УД может применяться для предварительной ориентировочной диагностики АБД, в частности, определения типа дерматоза и уточнения неспецифических изменений дермы, однако для постановки диагноза точность данного метода нельзя считать достаточной.

3.6 Результаты конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозах

3.6.1 КЛСМ-признаки, частота их выявления, сопоставление с данными гистологического исследования

Основная группа КЛСМ-признаков

Стандартный перечень основных специфических и неспецифических признаков, изученных на первом этапе КЛСМ-диагностики, и шкала их оценки полностью совпадает с таковыми при гистологическом исследовании.

В Таблице 26 и на рисунке 14 представлены результаты КЛСМ (в группе пациентов с буллезными высыпаниями), из которых можно сделать вывод о высокой точности метода не только при определении уровня расположения пузыря (100% случаев), но и при выявлении его содержимого как у пациентов с АП, так и с ПДС (100% случаев). При этом достаточно четко определялись и неспецифические признаки (66,7%–100%, в среднем 95,2%). Важно также отметить высокую частоту выявления как инфильтрата (95,2%), так и расширенных сосудов дермы (81%).

Таблица 26 — Частота выявления основной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом КЛСМ

	Определена локализация пузыря	АК в интраэпидермальном пузыре	неспецифические признаки в целом	инфильтрат в дерме	Расшир. сосуды	Всего пациентов
АП	21 (100%)	21 (100%)	19 из 21 (90,5%)	19 (90,5%)	14 (66,7%)	21 (100%)
БП	13 (100%)	-	13 (100%)	13 (100%)	12 (92,3%)	13 (100%)
ПДС	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего :	42 (100%)	28 (100%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)	34 (81%)	42 (100%)

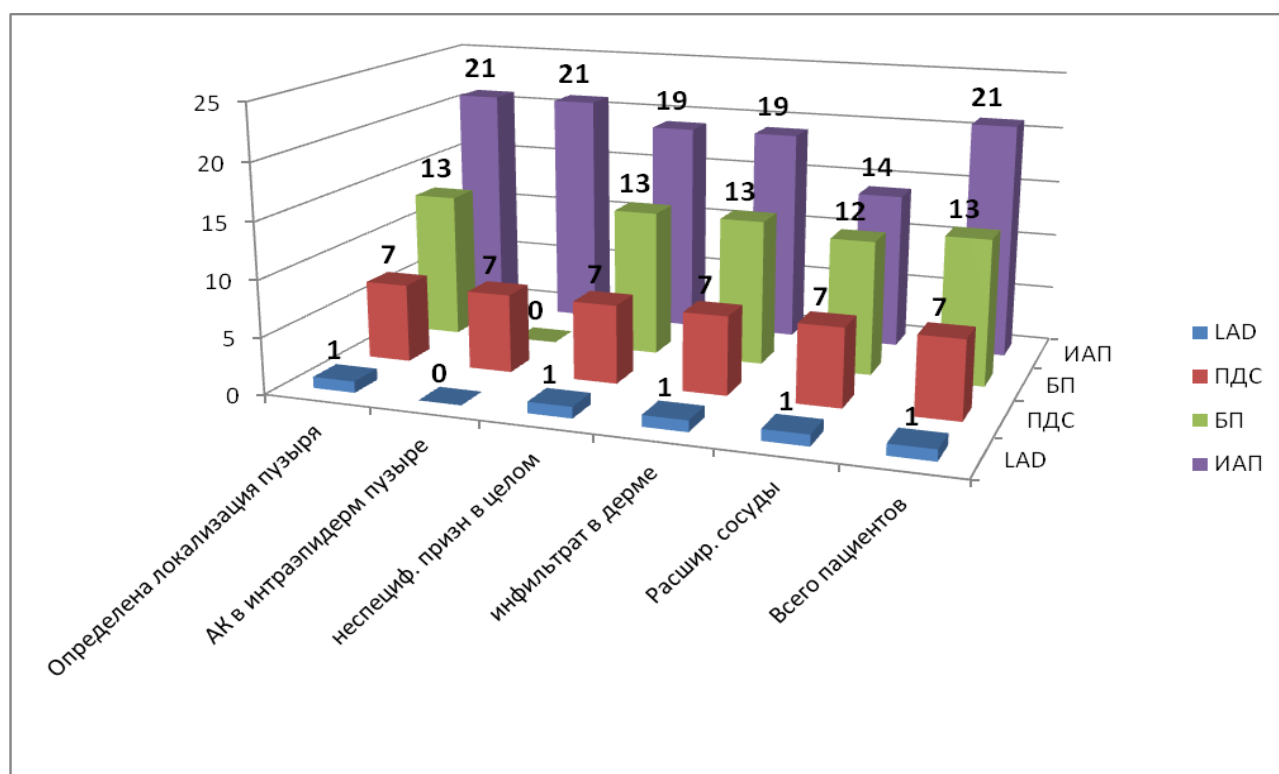


Рисунок 14 — Частота выявления основной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом КЛСМ

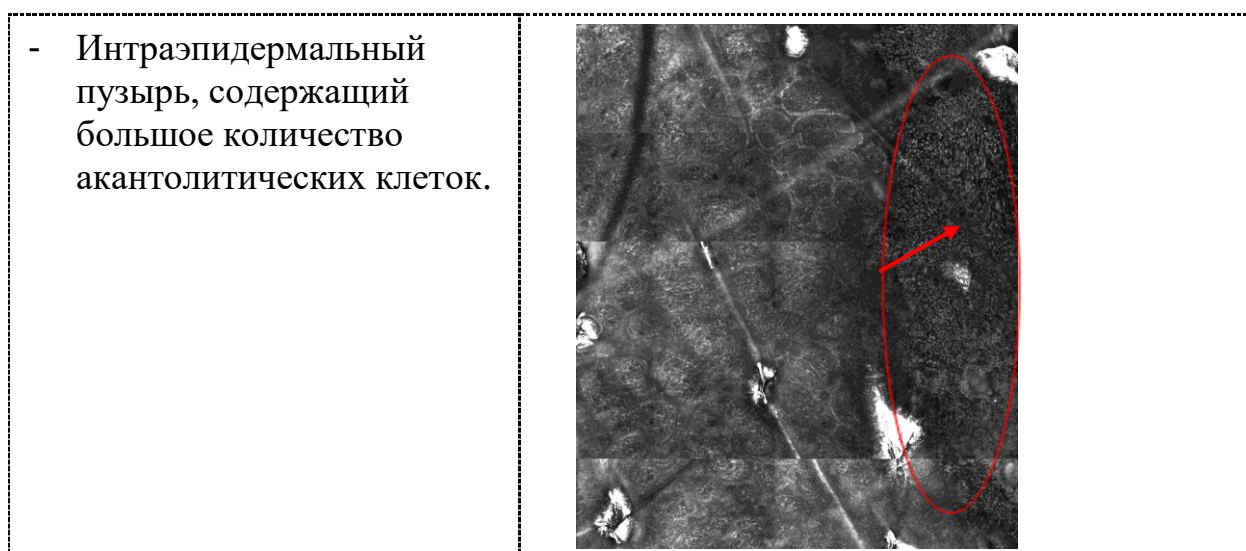
Показатели выявляемости неспецифических признаков в группе пациентов без буллезных высыпаний были также высокими: от 88,95% до 100% (Таблица 27).

Таблица 27 — Частота выявления основной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD без буллезных высыпаний методом КЛСМ

	Неспецифические признаки в целом	Инфильтрат в дерме	Расширенные сосуды	Всего пациентов
АП	9 (100%)	9 (100%)	8 (88,9%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Всего:	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)	10 (100%)

Таким образом, общая частота выявления инфильтрата и расширенных сосудов в группах с буллезными высыпаниями и без них составила 96,2% и 82,7%, соответственно.

Ниже приведены примеры КЛСМ-изображений и их описания (с основными и дополнительными признаками) (Рисунок 15).



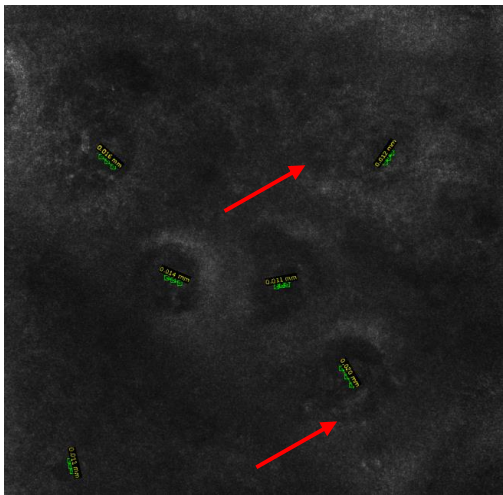
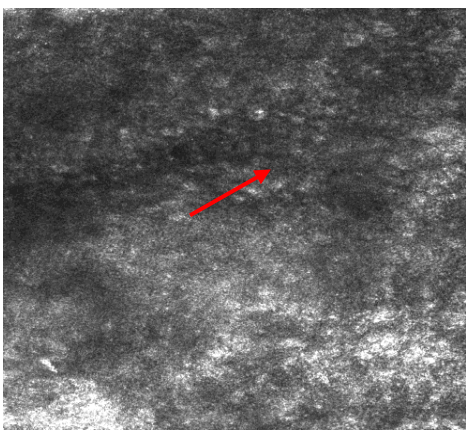
-Признаки незначительной инфильтрации дермы. -Расширенные сосуды (сосочковая часть дермы).	
-Симптом «полуразрушенной кирпичной стены» (повреждение нормальной структуры эпидермиса, формирование микрополостей в эпидермисе).	

Рисунок 15 — Примеры патоморфологических признаков, выявляемых методом КЛСМ

При анализе совпадений частоты выявления признаков у пациентов с буллезными высыпаниями было установлено, что результаты КЛСМ и гистологического исследования практически полностью совпадали в подавляющем большинстве случаев (Таблица 28), за исключением выявления акантолитических клеток (у 7 пациентов, 33,3%), что объясняется невысокой частотой их выявления при гистологическом исследовании.

Таблица 28 — Совпадение результатов выявления основной группы признаков гистологическим методом и КЛСМ у пациентов с буллезными высыпаниями (количество больных)

	Определе- ние локализа- ции пузыря	Выявление акантолитическ их клеток в интраэпидерма льном пузыре	Выявление неспецифичес ких признаков	Степень совпадения неспецифических признаков (1- полностью / 2-не полностью)	Всего пациент ов
АП	21 (100%)	7 (33,3%)	20 (95,2%)	1-12 (60,0%); 2-8 (40,0%)	21 (100%)
БП	13 (100%)	-	12 (92,3%)	1-9 (75,0%); 2-3 (25,0%)	13 (100%)
ПДС	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	1-4 (57,1%); 2-3 (42,9%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	-	1 (100%)	2-1 (100%)	1 (100%)
Всего	42 (100%)	14 (50%)	40 (95,2%)	1- 25 (59,5), 2- 15 (35,7%)	42 (100%)

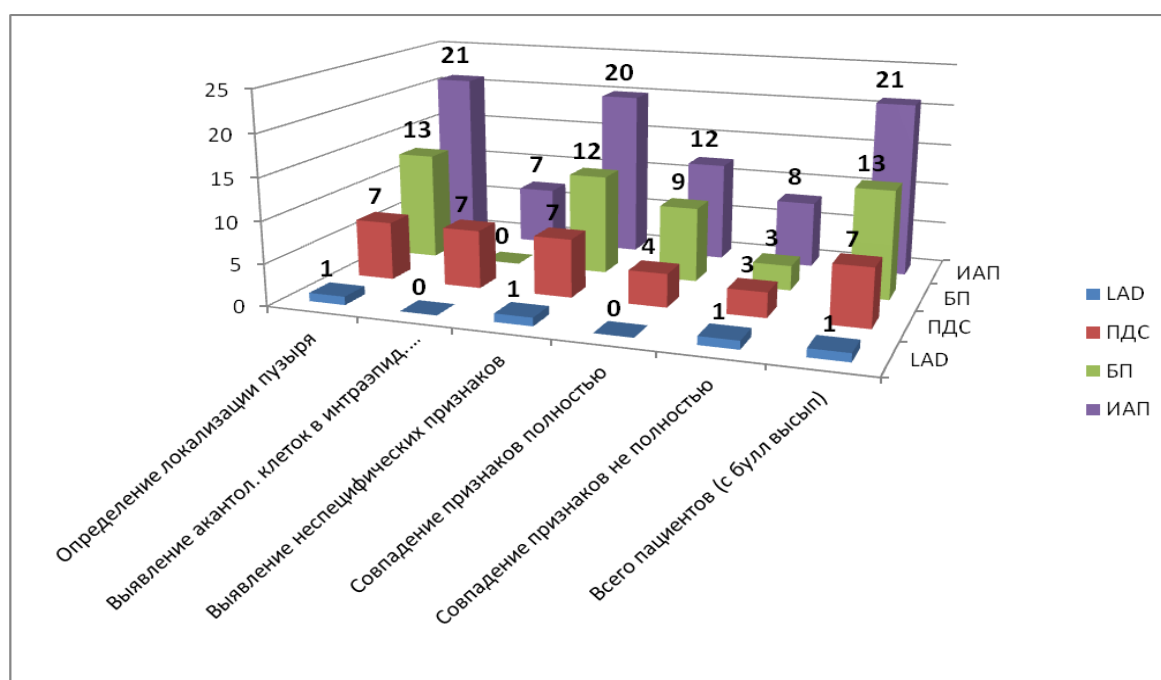


Рисунок 16 — Совпадение результатов выявления основной группы признаков гистологическим методом и КЛСМ у пациентов с буллезными высыпаниями (количество больных)

При оценке совпадений выявляемости неспецифических признаков в группе без буллезных высыпаний результаты были аналогичными: совпадение составило от 77,8% до 100% (Таблица 29).

Таблица 29 — Совпадение результатов выявления основной группы признаков гистологическим методом и КЛСМ у пациентов без буллезных высыпаний (количество больных)

	Выявление неспецифических признаков	Степень совпадения признаков (полностью/не полностью)	Всего пациентов
АП	9 (100%)	1-7 (77,8%); 2-2 (22,2%)	9 (100%)
БП	1 (100%)	1-1 (100%)	1 (100%)
Итого:	10 (100%)	1- 8 (80%), 2- 2 (20%)	10 (100%)

Дополнительная группа КЛСМ-признаков

Описание дополнительных признаков и шкала их оценки

Перечень дополнительных признаков и методика их оценки представлена в Таблице 30. Данные признаки хорошо выявляются с помощью КЛСМ и отражают не только характерные для АБД морфологические изменения в коже, но и патофизиологические особенности процессов, происходящих в ходе прогрессирования АБД.

Таблица 30 — Шкала оценки дополнительной группы КЛСМ-признаков

Признак	Варианты оценки
есть ли повреждение нормальной структуры эпидермиса (медовых сот):	0-нет, 1-есть
степень повреждения нормальной структуры эпидермиса (медовых сот):	1- легкая (спонгиоз), 2-выраженное повреждение 3- частичное повреждение без спонгиоза
воспалительные клетки в полости пузыря	0-нет, 1- есть
фибрин в полости пузыря	0-нет, 1-есть
клетки инфильтрата в эпидермисе	0- нет 1- есть
пара/дискератоз в эпидермисе	0- нет 1- есть
специфические изменения в окружающей неизмененной коже	0- нет 1- есть
неспецифические изменения в окружающей неизмененной коже	0- нет 1- есть

Полученные результаты (Таблица 31 и Рисунок 17) показывают высокую частоту обнаружения методом КЛСМ таких признаков, как повреждение нормальной структуры эпидермиса при АП, ПДС и LAD; наличие воспалительных клеток в полости пузыря (от 38,1% при АП до 100% при ПДС); присутствие фибрина в полости пузыря, инфильтрата в дерме, а также пара и/или дискератоза.

Таблица 31 — Частота выявления дополнительной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом КЛСМ (абс, %)

	Повреждение эпидермиса	Степень повреждения	воспалительные клетки в пузыре	фибрин в пузыре	Инфильтрат в эпидермисе	пара/дискератоз в эпидермисе	Всего пациентов
АП	21 (100%)	1-1 (4,76%); 2-18 (85,7%); 3-2 (9,54%)	8 (38,1%)	0 (0%)	11 (52,3%)	0 (0%)	21 (100%)
БП	9 (69,2%)	1-9 (100%); 2-0; 3-0	10 (76,9%)	10 (76,9%)	10 (76,9%)	0 (0%)	13 (100%)
ПДС	7 (100%)	1-0; 2-7 (100%); 3-0	7 (100%)	0 (0%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)	7 (100%)
LAD	1 (100%)	1-1 (100%); 2-0; 3-0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Всего	38 (90,5%)	1- 11 (28,9%), 2- 25 (65,8%), 3- 2 (5,3%)	26 (61,9%)	11 (26,2%)	28 66,7%	6 (14,3%)	42 (100%)

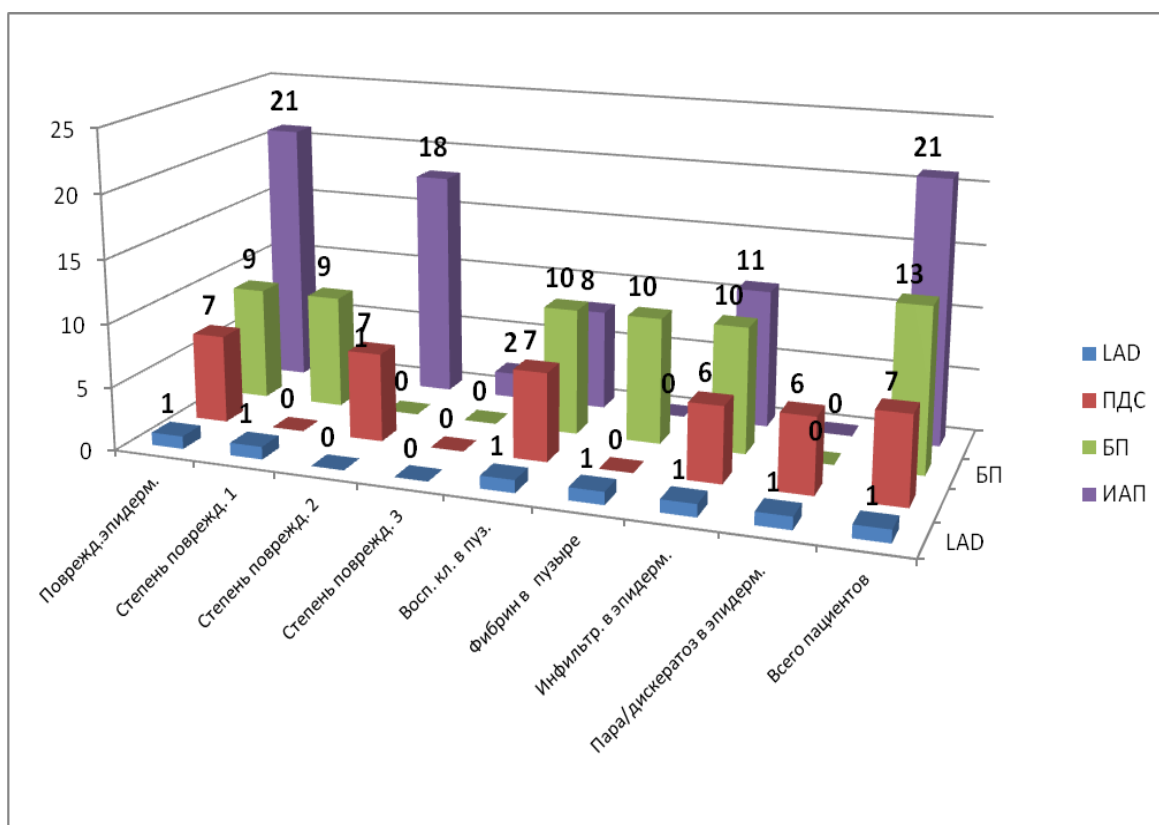


Рисунок 17 — Частота выявления дополнительной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями методом КЛСМ

У пациентов без буллезных высыпаний (Таблица 32) четко определялось повреждение структуры эпидермиса (80%), а также инфильтрат в эпидермисе (90%).

Таблица 32 — Частота выявления дополнительной группы признаков у больных АП, БП, ПДС, LAD без буллезных высыпаний методом КЛСМ

	Повреждение эпидермиса	Степень повреждения	Инфильтрат в эпидермисе	Пара/дискератоз в эпидермисе	Всего пациентов
АП	8 (88,9%)	1-1 (12,5%); 2-0; 3-7 (87,5%)	8 (88,9%)	2 (22,2%)	9 (100%)
БП	0 (0%)	-	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Всего:	8 (80%)	1-1 (10%); 2-0; 3-7 (70%)	9 (90%)		10 (100%)

Соответствие выявления КЛСМ-признаков ключевым клиническим симптомам

Сопоставление группы дополнительных признаков ввиду отсутствия полных гистологических аналогов проводилось с клиническим феноменом Никольского (Таблица 33, Рисунок 18), поскольку данный феномен косвенно отражает степень повреждения структуры эпидермиса и эпидермодермального соединения, как и указанная группа признаков. Данная оценка является ориентировочной и имеет вспомогательное значение при определении диагностических возможностей КЛСМ. Высокая частота совпадений была выявлена только у пациентов с АП.

Таблица 33 — Соответствие выявления симптома Никольского специфическим признакам, выявленным с помощью КЛСМ у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями

	Положительный симптом Никольского	Специфические изменения в видимо не измененной коже	Неспецифические изменения в видимо не измененной коже	Совпадение симптома и изменений	% совпадений (от всех с симптомом Никольского)	% совпадений (от всех со специфическими изменениями)	Всего пациентов
АП	7 (33,3%)	12 (57,1%)	13 (61,9%)	6 (28,6%)	6 (85,7%)	6 (66,7%)	21 (100%)
БП	1 (7,69%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	0	0	0	13 (100%)
ПДС	1 (14,3%)	3 (42,9%)	6 (85,7%)	0	0	0	7 (100%)
LAD	0	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
Всего	9 (21,4%)	17 (40,5%)	23 (54,8%)	6 (14,3%)	-	9 (100%)	42 (100%)

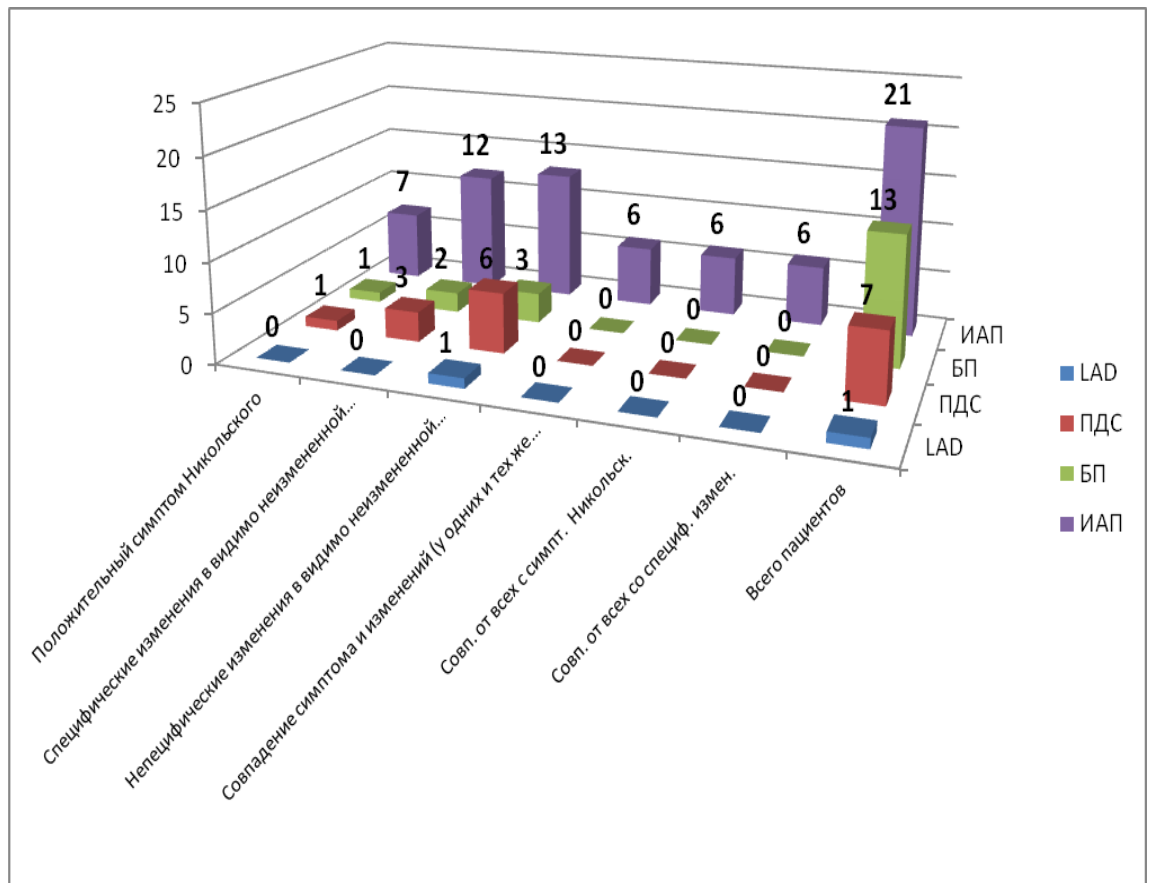


Рисунок 18 — Соответствие выявления симптома Никольского специфическим признакам, выявленным с помощью КЛСМ у больных АП, БП, ПДС, LAD с буллезными высыпаниями

Аналогичное сопоставление было проведено в группе пациентов без буллезных высыпаний, при этом совпадений по специфическим признакам обнаружено не было.

Таблица 34 — Соответствие выявления симптома Никольского специфическим признакам, выявленных с помощью КЛСМ у больных АП, БП, ПДС, LAD без буллезных высыпаний

	Положительный симптом Никольского	Специфические изменения в видимо неизменной коже	Неспецифические изменения в видимо неизменной коже	Совпадение симптома и изменений (у одних и тех же пациентов)	% совпадений (от всех с симптомом Никольского)	% (совпадений от всех со специфическими изменениями)	Всего пациентов
АП	2 (22,2%)	0	4 (44,4%)	0	0	0	9(100%)
БП	0	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
Всего	2 (20%)	0	5 (50%)	0	0	0	10 (100%)

3.6.2 Диагностические заключения на основе конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

При анализе диагностических заключений (Таблица 35 и Рисунок 19), сделанных на основе результатов КЛСМ, установлено, что точный диагноз у пациентов с АП был поставлен в 85,7% случаев, при этом в остальных случаях был определен как минимум морфологический тип дерматоза (14,3%).

Таблица 35 — Результаты КЛСМ-диагностики у пациентов с буллезными высыпаниями

	КЛСМ-диагноз: не поставлен	определен только тип дерматоза	есть точный диагноз	Всего пациентов с буллезными высыпаниями
АП	0	3 (14,3%)	18 (85,7%)	21 (100%)
БП	0	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13 (100%)
ПДС	0	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)
LAD	0	1 (100%)	0	1 (100%)
Всего:	0	9 (21,4 %)	33 (78,6%)	42 (100%)
Определен тип		42 (100%)		

дерматоза (в тч есть точный диагноз)		
--------------------------------------	--	--

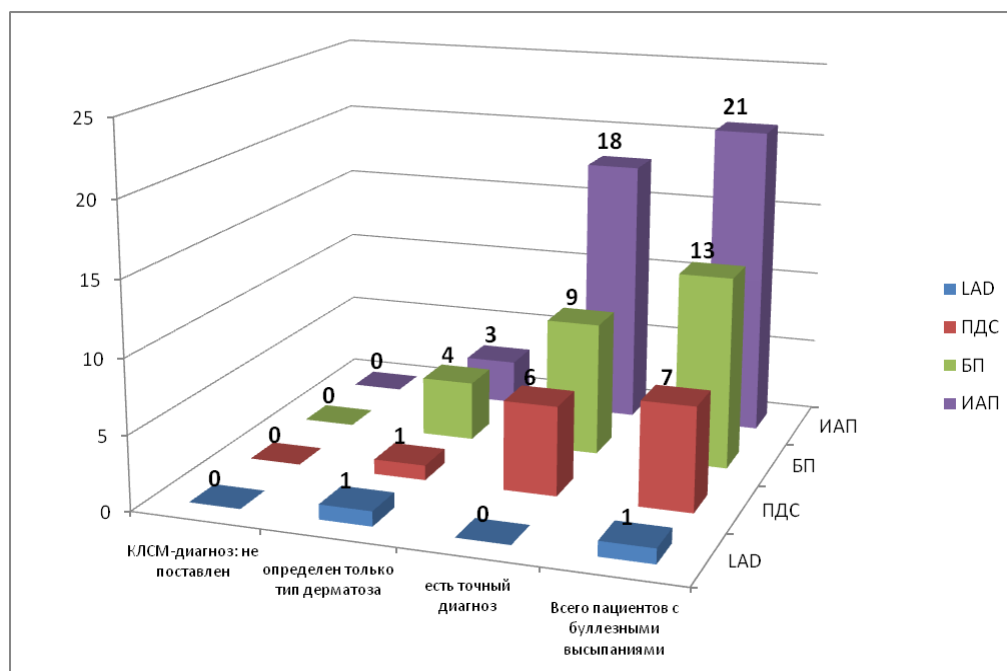


Рисунок 19 — Результаты КЛСМ-диагностики у пациентов с буллезными высыпаниями

В группе без буллезных (Таблица 36) высыпаний точный диагноз не был поставлен ни в одном из случаев, тип дерматоза был определен у 1 пациента из 10.

Таблица 36 — Результаты КЛСМ-диагностики у пациентов без буллезных высыпаний

	КЛСМ-диагноз: не поставлен	определен только тип дерматоза	есть точный диагноз	Всего пациентов без буллезных высыпаний
АП	8 (89,9%)	1 (11,1%)	0	9 (100%)
БП	1 (100%)	0	0	1 (100%)

3.6.3 Соответствие КЛСМ-диагнозов гистологическим

Совпадение гистологического и КЛСМ-диагнозов (Таблица 37 и Рисунок 20) было наибольшим в группе АП (85,7%), в группе БП показатель

достоверно ниже (53,8%) ($p < 0,05$), при этом в группе БП был достаточно высок процент совпадений в определении типа АБД. В группе без буллезных высыпаний информативность исследования для постановки диагноза оказалась недостаточной.

Таблица 37 — Количество совпадений КЛСМ и гистологического диагнозов

	С буллезными высыпаниями				Без буллезных высыпаний			
	не совпали	совпали	совпала только группа БД	всего	не совпали	совпали	совпала только группа БД	Всего
АП	0	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21 (100%)	8 (89,9%)	0	1 (11,1%)	9 (100%)
БП	0	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13 (100%)	1 (100%)	0	0	1 (100%)
ПДС	0	7 (100%)	0	7 (100%)	-	-	-	-
LAD	0	0	1 (100%)	1 (100%)	-	-	-	-
Всего:	0	32 (76,2%)	10 (23,8%)	42 (100%)	9 (90%)	0	1 (10%)	10 (100%)

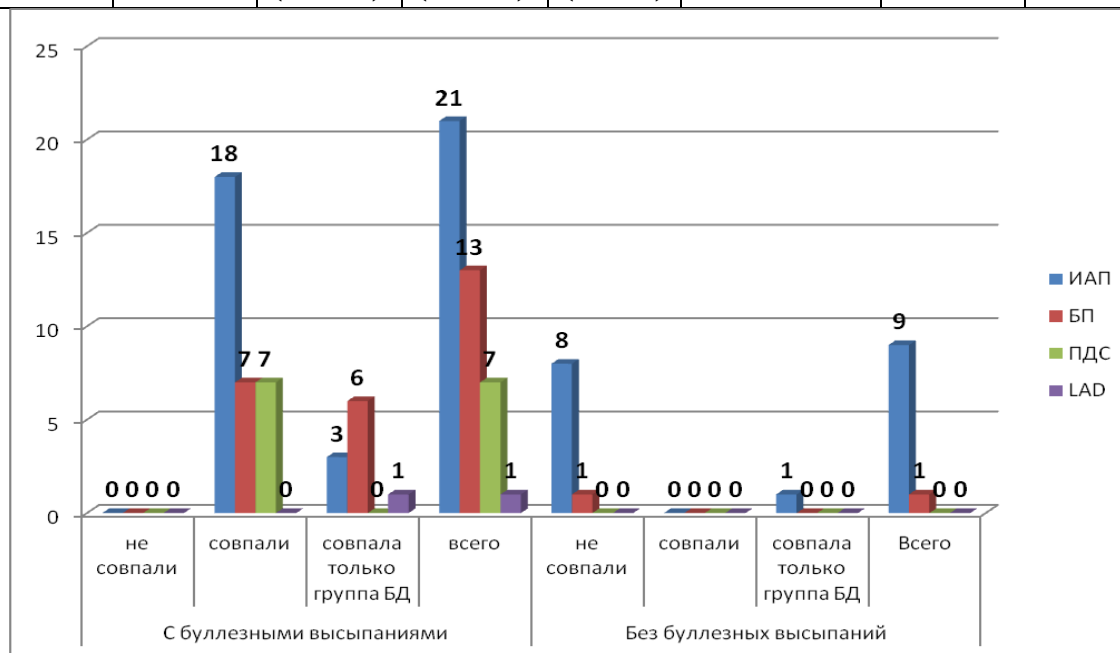


Рисунок 20 — Количество совпадений КЛСМ и гистологического диагнозов.

3.6.4 Возможности дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Метод КЛСМ продемонстрировал высокую выявляемость как основных, так и дополнительных признаков во всех группах пациентов, при этом наибольшие показатели были в группе пациентов с буллезными высыпаниями. Уровень сопадений диагностических заключений позволяет считать метод КЛСМ высокоинформативным для дифференциальной диагностики буллезных дерматозов при наличии буллезных высыпаний.

Метод может применяться как для непосредственной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов, так и в качестве вспомогательного при отсутствии буллезных высыпаний с целью уточнения морфологических особенностей. В ряде случаев метод КЛСМ может заменить традиционное гистологическое исследование.

3.7 Алгоритм дифференциальной диагностики изучаемых аутоиммунных буллезных дерматозов с использованием ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

На основании полученных данных разработаны следующие алгоритмы (Рисунок 21, 22) дифференциальной диагностики АБД с использованием УД и КЛСМ. Алгоритмы предназначены для использования у пациентов с буллезными высыпаниями и подозрением на АБД.

В основе диагностических схем лежит определение основных диагностических морфологических признаков — уровня расположения пузыря и определения его содержимого. Результатом данного этапа является определение группы дерматоза (интраэпидермальный или субэпидермальный); на следующем этапе необходимо выявление содержимого в полости пузыря и, если возможно, уточнение его характера. На данном этапе возможно обнаружение процесса акантолиза (для группы

интраэпидермальных АБД) или оценка неспецифического содержимого пузыря. В зависимости от результатов данных этапов, в дальнейшем возможна или постановка диагноза, или уточнение группы дерматоза, или же диагноз остается неясен, и требуются дальнейшие исследования.

Разработка алгоритмов для пациентов без буллезных высыпаний с применением УД и КЛСМ нецелесообразна, поскольку постановка точного диагноза при отсутствии буллезных высыпаний данными методами затруднена. В таких случаях возможно использование этих методов для уточнения морфологической картины заболевания, а также отслеживания ее изменений в динамике.



Рисунок 21 — Алгоритм диагностики АБД с использованием КЛСМ



Рисунок 22 — Алгоритм диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов с использованием ультразвукового дермасканирования

3.8 Возможности изучения патофизиологических механизмов аутоиммунных буллезных дерматозов с применением ультразвукового дермасканирования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

В ходе проведения исследования при детальной оценке морфологической картины кожи при различных АБД четко определялись характерные признаки трех основных патофизиологических процессов, происходящих при АБД, в частности, акантолиза, и, кроме того, изменения сосудов дермы, отек и инфильтрация, являющиеся частью процесса воспаления.

Процесс акантолиза четко определялся, прежде всего, методом КЛСМ, при использовании которого наблюдались характерные изменения эпидермиса в виде образования полостей и присутствия в них большого количества крупных светлых клеток. При исследовании более мелких и свежих буллезных элементов, а также при исследовании кожи по краю очагов у пациентов с АП наблюдалось образование так называемых щелей и мелких полостей, которые при последующем контрольном сканировании трансформировались в крупные полости с большим количеством акантолитических клеток. Данное наблюдение свидетельствует о прогрессирующем процессе акантолиза. Таким образом, детальное изучение морфологических и патофизиологических изменений в динамике может помочь в изучении патофизиологических механизмов прогрессирования АБД, что, в свою очередь, значимо как с научной, так и практической точки зрения. В частности, при АП и ПДС это может применяться для контроля течения заболевания и оценки его прогрессирования, а, следовательно, для контроля лечения и оценки прогноза.

Расширение сосудов дермы и наличие дермального инфильтрата наблюдалось во всех группах пациентов в различной степени, что может свидетельствовать о разной выраженности воспаления. Наличие или отсутствие воспалительного фона, клинически проявляющегося в виде

эритемы, может быть не только одним из дополнительных диагностических признаков АБД, но и свидетельствовать о развитии вторичной инфекции в области высыпаний. Возможность динамического наблюдения за кровотоком сосудов дермы с помощью видеофиксации позволяет выявить формирующееся стойкое расширение сосудов, характерное для длительно текущих процессов, а также оценить изменения скорости кровотока с течением времени, а также по сравнению с участками кожи, свободными от высыпаний.

Метод УД вследствие меньшей разрешающей способности показал меньшую информативность, однако его применение также возможно для дополнительной оценки кровотока, инфильтрации, отека дермы, а также для выявления полостей и определения их уровня.

Таким образом, детальное изучение патоморфологических признаков АБД неинвазивными методами может помочь в изучении основных патогенетических звеньев АБД.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование было включено 52 пациента с различными формами аутоиммунной пузырчатки (АП), буллезным пемфигоидом Лёвёра (БП), хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли (ПДС) и линейным IgA-дерматозом (LAD). Наиболее многочисленными были возрастные группы 40-49 и 50-59 лет, что соответствует статистическим данным по указанным заболеваниям [7, 15]. Среднестатистическое соотношение больных БП мужчин и женщин составляет 1:1,5 [16, 76, 125], тогда как в нашем исследовании 1:2. По данным литературы, заболеваемость ПДС среди мужчин и женщин в целом примерно одинакова [7, 80], в исследовании выявлено значительное преобладание женщин ($p < 0,05$) в соотношении 1:6.

Целью исследования была разработка алгоритма дифференциальной диагностики аутоиммунных буллёзных дерматозов на основании результатов неинвазивных методов исследования патоморфологических особенностей кожи.

Методика проведения исследования состояла из нескольких этапов: клиническая оценка высыпаний, проведение исследования кожи неинвазивными методами (конфокальной лазерной сканирующей микроскопией, КЛСМ, и ультразвуковым дермасканированием, УД), затем — стандартными (гистологическим и иммуногистохимическим — прямая РИФ). КЛСМ проводилась на аппарате Vivascope 1500 (Lucid Inc, Rochester NY, USA; Mavig GmbH, München, Germany), УД — при помощи аппарата Dermascan C Ver.3 («Cortex Technology», Дания). Выявленные каждым методом признаки были описаны и распределены по группам: основные (специфические и неспецифические) признаки, а также дополнительные (специфические и неспецифические). Кроме того, учитывалось наличие типичных буллёзных высыпаний: подсчет выявляемости признаков проводился отдельно для пациентов с буллёзными высыпаниями и без них. Все полученные данные были систематизированы в таблицы и обработаны

статистически. Частота выявления каждого признака, определенного с помощью каждого из изучаемых методов, была сопоставлена с частотой его выявления при гистологическом исследовании для каждого заболевания, а также для каждой из групп пациентов (с буллезными высыпаниями и без них). Далее была сопоставлена точность диагностических заключений, полученных на основе неинвазивных методов, со стандартными гистологическими, проведен анализ возможности применения изучаемых методов для дифференциальной диагностики АБД.

После проведения полного обследования с применением неинвазивных и стандартных методов в зависимости от окончательного диагноза (основанного на результатах гистологического и ИГХ-исследования) пациенты были разделены на 4 группы: аутоиммунная пузырчатка (АП) — 30 человек (57,7%), буллезный пемфигоид (БП) — 14 пациентов (26,9%), 7 пациентов с семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли (ПДС) (13,5%), наименьшей оказалась группа IgA-линейного дерматоза (LAD) — 1 пациент (1,9%).

В исследовании были определены основные специфические признаки: уровень расположения пузыря и клеточное содержимое (при УД) или акантолитические клетки (при КЛСМ); неспецифические: инфильтрат и расширенные сосуды дермы. Дополнительные неспецифические УД-признаки: гипоехогенность дермы и субэпидермальная гипоехогенная полоса (SLEB). Конфокально-микроскопические специфические признаки: симптом «полуразрушенной кирпичной стены», неспецифические: присутствие в пузырях клеток инфильтрата, фибрина, повреждение нормальной структуры эпидермиса (структуры “медовых сот”), клетки инфильтрата и пара/дискератоз в эпидермисе.

В группе пациентов с буллезными высыпаниями ультразвуковым дермасканированием (УД) определен уровень расположения пузыря (90,5%-100% пациентов). В интраэпидермальных пузырях содержимое выявлено у 23,8% пациентов с АП, у 85,7% пациентов с ПДС. Частота выявления

инфильтрации составляла от 66,7% до 100% и расширенных сосудов дермы 28,6-100% в зависимости от заболевания; среди пациентов без буллезных высыпаний частота выявления инфильтрации и расширенных сосудов дермы составила 100% и 78,6%. Идентифицировать вид клеточного содержимого пузыря, а также состав дермального инфильтрата методом УД не представляется возможным. В обеих группах определялись области гипозхогенности дермы и субэпидермальная гипозхогенная полоса (SLEB).

При исследовании КЛСМ уровень расположения пузырей и акантолитические клетки определялись у всех пациентов, также определялась форма полостей, присутствие в них клеток инфильтрата, фибрина, повреждение нормальной структуры эпидермиса, клетки инфильтрата и пара/дискератоз в эпидермисе, специфические изменения в видимо не измененной коже рядом с высыпаниями у пациентов с АП; у пациентов с ПДС достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялся признак, аналогичный гистологическому симптому «полуразрушенной кирпичной стены». В группе без буллезных высыпаний частота выявления инфильтрата и расширенных сосудов дермы была аналогичной. Тип дермального инфильтрата методом КЛСМ определить было невозможно вследствие ограничений метода.

Выявляемость уровня расположения пузырей и присутствия АК в них при гистологическом исследовании (100% и 53,6%) достоверно выше, чем при УД (90,5%, выявление содержимого пузырей 42,3%) ($p < 0,05$). Частота выявления акантолитических клеток методом КЛСМ (100%) достоверно выше, чем при гистологическом исследовании (38%) ($p < 0,05$). Частота определения уровня расположения пузырей методом КЛСМ сопоставима с таковой при гистологическом исследовании.

Чувствительность УД в группе пациентов с буллезными высыпаниями составила 28,6% (критерий – постановка точного диагноза), при этом группа дерматоза (интра- или субэпидермальный) определяется в 66,7% случаев; в группе пациентов без буллезных высыпаний чувствительность составила 0%. УД может применяться при предварительной диагностике буллезных

дерматозов с целью ограничения круга заболеваний, позволяет оценить степень воспалительной реакции в дерме на основании анализа гипоехогенности дермы, выявления субэпидермальной гипоехогенной полосы (SLEB), а также неспецифических признаков при проведении дифференциальной диагностики АП и ПДС: при ПДС в дерме достоверно чаще выявляются инфильтрат и расширенные сосуды ($p < 0,05$). Данные в целом соотносятся с исследованиями зарубежных авторов. Cheng X. и соавт, 2017, представил небольшую серию случаев и описание УД-признаков, ключевым и наиболее точно определяемым из которых также является уровень расположения пузырей [79].

КЛСМ обладает достоверно большей чувствительностью при буллезных высыпаниях (78,6%, $p < 0,05$); в 100% случаев определяется группа дерматоза (интра- или субэпидермальный) и /или ставится точный диагноз. Большая, чем при гистологическом исследовании и цитологическом методе частота выявления акантолитических клеток (100%, $p < 0,05$), позволяет сделать вывод о возможности замены цитологического метода методом КЛСМ для обнаружения акантолитических клеток. При проведении дифференциальной диагностики АБД КЛСМ может применяться в качестве альтернативного метода инвазивному взятию биопсии с последующим гистологическим исследованием, а также цитологическому исследованию для поиска акантолитических клеток. При изучении методом КЛСМ участков видимо не измененной кожи вблизи высыпаний у 57,1% пациентов с АП были обнаружены специфические изменения. Выявленные изменения можно считать диагностическим конфокально-микроскопическим критерием АП. При сравнении точности диагностики КЛСМ и КЛСМ совместно с УД показано, что добавление УД к КЛСМ не повышает точность диагностики ни для одной из групп пациентов. В связи с этим, совместное использование данных методов именно для дифференциальной диагностики АБД нецелесообразно.

На основании полученных данных составлены дифференциально-диагностические алгоритмы с использованием УД и КЛСМ *in vivo*. Исходя из приведенных выше данных, можно сделать вывод о высокой диагностической точности КЛСМ сопоставимой с точностью эталонного метода — гистологического исследования. При проведении КЛСМ была показана высокая выявляемость ключевых дифференциально-диагностических признаков АБД для изучаемых нозологий (АП, БП, ПДС, LAD). Более высокую точность метод показал в определении группы дерматоза (интра- или субэпидермальной), в дифференциальной диагностике интраэпидермальных АБД, а также в группе пациентов с буллезными высыпаниями.

В ходе исследования были выявлены следующие ключевые особенности КЛСМ. Метод обладает большей чувствительностью в отношении выявления АК, чем гистологическое исследование, что является его несомненным преимуществом. Данный факт позволяет утверждать целесообразность применения КЛСМ поиска акантолитических клеток вместо стандартного цитологического исследования. Кроме того, метод позволяет наблюдать патофизиологические процессы, происходящие в коже, в динамике, например, отслеживать изменения кровотока в сосудах дермы. Вместе с тем были выявлены и описаны ограничения КЛСМ, в частности, невозможность дифференцировать клетки инфильтрата. С помощью КЛСМ такие признаки как наличие воспалительных клеток в полости пузыря, фибрина, признаки дискератоза и другие специфические и неспецифические признаки определяются с высокой частотой, что также повышает диагностическую ценность изучаемого метода. КЛСМ позволяет в режиме реального времени наблюдать в динамике патофизиологические процессы, в частности, изменения кровотока в сосудах дермы, что может быть успешно использовано как в диагностических, так и в научных целях.

УД является менее точным методом по сравнению с КЛСМ, однако может применяться для предварительной диагностики АБД с целью

ограничения круга заболеваний для дифференциально-диагностического поиска, поскольку с достаточной точностью помогает определить принадлежность АБД к группе интра- или субэпидермальных дерматозов. Кроме того, метод может использоваться в качестве вспомогательного для уточнения степени воспалительных изменений дермы.

На основании проведенного исследования разработан следующий диагностический алгоритм с использованием КЛСМ (Рисунок 21).

При оценке эффективности совместного применения методов УД и КЛСМ было установлено, что диагностическая точность КЛСМ метода такая же, как и в случае совместного использования УД и КЛСМ. Учитывая приведенные выше результаты о значительно более высокой диагностической точности КЛСМ по сравнению с УД во всех изучаемых нозологических группах, можно сделать вывод о том, что применение УД совместно с КЛСМ для дифференциальной диагностики АБД нецелесообразно. Метод УД может быть использован отдельно в случае отсутствия возможности выполнения КЛСМ для определения группы дерматозов, то есть для предварительной ориентировочной диагностики (Рисунок 22).

Вместе с тем, при использовании данных методов не следует забывать об их технических ограничениях (в частности, недостаточной разрешающей способности для визуализации субклеточных структур, невозможности дифференцировать некоторые виды клеток), которые в ряде сложных диагностических ситуаций не позволяют поставить окончательный диагноз, а могут только помочь в получении дополнительной информации. В таких случаях их применение не исключает использование гистологического и иммуногистохимического исследования. На это обстоятельство указывают и зарубежные авторы [58, 84, 121]. Кроме того, при использовании КЛСМ и УД у пациентов с подозрением на АП может возникнуть сложность с фиксацией датчика к поверхности кожи пациента вследствие ее хрупкости и возможного отслоения эпидермиса из-за контакта с датчиком.

При анализе отечественной и зарубежной литературы и сравнении с полученными нами результатами исследования, можно сделать вывод о соответствии некоторых данных. В частности, в работе M.Ardigò и соавт., 2014, также представлен подробный морфологический анализ кожи пациентов с БП с использованием гистологического метода и КЛСМ, авторы также указывают на хорошую выявляемость интраэпидермальных полостей и возможность анализа как клеточного содержимого полостей (при наличии), так и дополнительных признаков (инфильтрации, отека), а также на возможность применения этих признаков как ключевых диагностических. Однако, в исследование было включено небольшое число наблюдений (9 пациентов). Также авторы отдельно отметили особенности применения КЛСМ у пациентов без буллезных высыпаний, указав на ограничения метода в данном случае, что совпадает с полученными нами результатами [58]. F.Lacarrubba и соавт., 2016, представили 4 случая АБД, в частности по 1 случаю ПДС и БП и 2 случая ВП с подробным описанием морфологических изменений [122].

В исследовании M.Kurzeja и соавт., 2012, получены результаты использования КЛСМ для диагностики листовидной и вульгарной пузырчатки у 30 пациентов [120]. Авторы выделяют 3 критерия диагностики АП, также в качестве основного рассматривая наличие полостей с акантолитическими клетками, указывая, однако, на возможную неоднозначность гистологической картины и затруднения дифференциальной диагностики ЛП и ВП методом КЛСМ, особо отмечая, что в таких случаях КЛСМ не может заменить стандартного гистологического исследования. Приводимые авторами данные о выявляемости полостей с акантолитическими клетками отличаются от наших: в исследовании Kurzeja и соавт., 2012, выявляемость составила 59%, что (даже с учетом включения иностранными авторами в обследование участков интактной кожи пациентов с АП) ниже полученных нами данных (100% случаев) [120]. При сопоставлении результатов обследования кожи без

буллезных высыпаний нами было обнаружена несколько большая частота специфических и неспецифических изменений (воспалительные изменения дермы – 44,4% по сравнению с 37-44%) изменений, при этом в половине случаев они коррелировали с наличием симптома Никольского. Авторы также указывают на важность выявления с помощью КЛСМ признаков, определение которых невозможно при традиционном гистологическом исследовании, в частности, акантолитических клеток, изменений сосудов сосочковой дермы и др., что соотносится с полученными нами данными Kurzeja и соавт., 2012 [120]. В целом УД и особенно КЛСМ могут помочь снизить число выполняемых пациентам с АБД (и другими дерматозами) биопсий, а также помочь в выборе места для взятия биопсии, что также подтверждают многие исследователи [48].

На основании результатов УД и КЛСМ установлена возможность изучения таких патофизиологических процессов, протекающих в ходе прогрессирования АБД, как воспаление и акантолиз. Основанием для таких выводов служат обнаруженные патоморфологические признаки, свидетельствующие о таких компонентах воспаления, как изменение микроциркуляции, наблюдаемые в виде расширения сосудов, отека, а также инфильтрации различной степени выраженности. Для каждого из изучаемых АБД вышеуказанные признаки были выявлены в разной степени, что подтверждает данные о различном характере течения данных АБД. В частности, установлено, что более активное воспаление с выраженной инфильтрацией характерно для БП и ПДС. Однако при развитии вторичной инфекции, данные признаки также наблюдаются и при АП. В зарубежной литературе также представлены работы на тему применения неинвазивных методов, в частности КЛСМ, для изучения патофизиологических процессов. Например, E. Wolberink и соавт., 2014, представили данные о возможности изучения процесса воспаления; J. Hegyi и коллеги, 2009, провели исследование по изучению кровотока в сосудах дермы методом КЛСМ [102, 192].

Акантолиз является динамическим процессом и наблюдается при АП и ПДС, но при каждом из данных заболеваний имеет свои особенности. В частности, выявленные признаки неполного акантолиза, а также разные стадии данного процесса, наблюдаемые у разных пациентов с ПДС, свидетельствуют не только об ином механизме образования полостей по сравнению с АП, но и об отсутствии такого быстрого прогрессирования данного заболевания по сравнению с буллезными вариантами АП. Таким образом, УД и КЛСМ могут быть успешно использованы для изучения патогенетических особенностей АБД.

На основании полученных данных выявлена возможность изучения и наблюдения основных патогенетических процессов, лежащих в основе АБД.

Можно сделать вывод о том, что КЛСМ может эффективно применяться для дифференциальной диагностики АБД, методика его использования может быть основана на предложенном нами алгоритме диагностики. Метод имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, быстрое получение результата, возможность многократного исследования одного и того же участка кожи, высокую точность, а также ограничений, что необходимо учитывать при проведении исследования. Совместное применение УД и КЛСМ достоверно не повышает точность диагностики АБД, однако, каждый из методов может быть успешно использован в соответствии с его возможностями и потребностями в диагностике в конкретной клинической ситуации.

Дальнейшее изучение КЛСМ как неинвазивного метода с высокой разрешающей способностью перспективно не только с точки зрения применения для дифференциальной диагностики буллезных и других дерматозов, но и для контроля лечения.

Таким образом, в исследовании были изучены диагностические возможности УД и КЛСМ для дифференциальной диагностики АП, БД, ПДС и LAD, определены диагностические ультразвуковые и КЛСМ-критерии диагнозов, разработан алгоритм диагностики с использованием КЛСМ, а

также предложен ряд рекомендаций, связанных с особенностями использования указанных методов.

ВЫВОДЫ

1. С помощью неинвазивных методов — ультразвукового дермасканирования (УД) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* (КЛСМ) — у пациентов с изучаемыми АБД (с аутоиммунной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом Левера, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли и линейным IgA-дерматозом) выявлены основные специфические патоморфологические признаки: определен уровень расположения пузырей (при их наличии; выявляемость признака 95,3% при АП и 100%, соответственно) и присутствие акантолитических клеток (при их наличии; при использовании УД — выявление содержимого пузырей) (выявляемость признака 42,3% и 100%, соответственно), а также неспецифические признаки: инфильтрат, расширенные сосуды дермы (а также ряд других дополнительных признаков).

2. Сравнительный анализ данных, полученных с помощью УД и КЛСМ, с данными гистологического исследования показал, что в группе пациентов с буллезными высыпаниями выявляемость ключевых диагностических признаков — уровня расположения пузырей и присутствия в интраэпидермальных пузырях АК — при гистологическом исследовании достоверно выше (100% и 53,6%), чем при УД (90,5%; выявление содержимого пузырей — 42,3%) ($p < 0,05$). При использовании КЛСМ уровень расположения пузырей и АК (при их наличии) определялись у 100% пациентов. При этом частота определения уровня расположения пузырей методом КЛСМ (100%) сопоставима с таковой при гистологическом исследовании. Частота выявления АК у пациентов с АП методом КЛСМ (100%) достоверно выше, чем при гистологическом исследовании (38%) ($p < 0,05$). Таким образом, на основании сравнительного анализа данных УД и КЛСМ с результатами гистологического исследования были выделены основные и дополнительные специфические и неспецифические УД- и

КЛСМ-признаки (в том числе не имеющие прямых гистологических аналогов), которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики АБД.

3. Точный диагноз методом УД в группе пациентов с буллезными высыпаниями был поставлен в 28,6% случаев, морфологическая группа АБД (включая и случаи постановки диагноза) была определена в 95,3% случаев, в группе пациентов без буллезных высыпаний УД не позволила поставить точный диагноз. Таким образом, УД может применяться для предварительной диагностики буллезных дерматозов у пациентов с буллезными высыпаниями с целью ограничения круга диагностического поиска. КЛСМ обладает достоверно большей чувствительностью при буллезных высыпаниях (78,6% случаев постановки диагноза, $p < 0,05$), чем УД; в 100% случаев определяется группа дерматоза (интра- или субэпидермальный) и/или ставится точный диагноз. Достоверно большая (100%; $p < 0,05$), чем при гистологическом исследовании (38%) и цитологическом методе, частота выявления АК позволяет сделать вывод о возможности и целесообразности замены цитологического исследования методом КЛСМ для обнаружения АК, а также о возможности применения КЛСМ как метода, альтернативного гистологическому исследованию. При сравнении точности диагностики КЛСМ и КЛСМ совместно с УД показано, что добавление УД к КЛСМ не повышает точность диагностики ни для одной из групп пациентов. В связи с этим, совместное использование данных методов нецелесообразно.

4. Составлены дифференциально-диагностические алгоритмы с использованием УД и КЛСМ *in vivo*, состоящие из следующих основных этапов: определение уровня расположения пузырей (при их наличии) и их содержимого (обнаружение АК), выявление и оценка степени выраженности дополнительных признаков: инфильтрации и изменений сосудов дермы. Алгоритмы позволяют дифференцировать изучаемые АБД или определить

морфологическую группу дерматоза при наличии буллезных высыпаний (интра- или субэпидермальный).

5. УД и КЛСМ позволяют в динамике наблюдать основные звенья патогенеза АБД, а именно воспаление и акантолиз. Выраженность воспаления может быть оценена данными неинвазивными методами с помощью анализа таких признаков как инфильтрация дермы и эпидермиса, степень расширения сосудов дермы, отек, которые достоверно выявляются методом КЛСМ. Кроме того, оценка ряда ультразвуковых характеристик, таких как изменение общей эхогенности и появление гипоэхогенных субэпидермальных зон, также может помочь в оценке воспаления. Совокупность неспецифических признаков, выявляемых данными методами, может указывать на осложнение АБД, в частности присоединение вторичной инфекции. КЛСМ достоверно выявляет ключевые признаки акантолиза. Оценка указанных звеньев патогенеза АБД с помощью УД и КЛСМ может не только служить дополнительным источником диагностически значимой информации, но и уточнять некоторые механизмы развития изучаемых АБД, что может дополнить существующие представления об их патогенезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с подозрением на АБД, имеющим буллезные высыпания, рекомендуется проводить диагностический поиск в начале обследования до проведения биопсии с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в соответствии с разработанным алгоритмом.

При невозможности использования КЛСМ у пациентов с подозрением на АБД (имеющим буллезные высыпания) с целью ориентировочного определения морфологической группы АБД рекомендовано выполнение ультразвукового дермасканирования.

При отсутствии буллезных высыпаний КЛСМ и УД могут быть использованы только в качестве уточняющих методов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБД — аутоиммунные буллезные дерматозы

АК — акантолитические клетки

АП — аутоиммунная пузырчатка

АТ — антитела

БП — буллезный пемфигоид Левера

ДСГ — десмоглеин

ИФА — иммуноферментный анализ

КЛСМ *in vivo* — прижизненная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

ПДС — пузырчатка хроническая доброкачественная семейная Гужеро-Хейли-Хейли

ПНП — паранеопластическая пузырчатка

РИФ прямая/непрямая — реакция прямой/непрямой иммунофлюоресценции

СП — себорейная пузырчатка

УД — ультразвуковое дермасканирование

IL — интерлейкин

LAD — Linear IgA disease, IgA-линейный дерматоз

SLEB — субэпидермальная гипозхогенная область (Subepidermal Low Echogenic Band)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В.П. Пузырчатка: эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика / В.П.Адаскевич, В.В.Козловская // Медицинские новости. – 2008. – №16. – С.14–19
2. Актуальность ультразвукового исследования в диагностике заболеваний мягких тканей и кожи / сборник статей // Учреждение здравоохранения "Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии". – 2017. URL: <http://www.vokcdk.by> (дата обращения 01.09.2017).
3. Бакер, С. Неинвазивные методы исследования ограниченных форм атопического дерматита на фоне терапии эксимерным лазером / С.Бакер, С.Б.Ткаченко, Н.Г.Кочергин // Экспериментальная дерматология и косметология. – 2014. – №1. – С.33–38.
4. Безуглый А. П., Ультразвуковое исследование кожи, принципы и возможности метода // А.П.Безуглый, Л.Е.Ахмедова, А.М.Эйри, П.А.Белков / Альманах клинической медицины. – 2006. – №9. – С.20–23.
5. Безуглый, А.П. Ультразвуковое сканирование кожи в практике врача-дерматокосметолога / А.П. Безуглый, Л.Е. Ахмедова, Н.Н. Потехаев, Е.А. Шугинина // Экспер. и клин. дерматокосмет. – 2006. – № 6. – С. 42–48.
6. Варданян, К.Л. Ультразвуковое дермасканирование – неинвазивный метод оценки структурных изменений кожи при ювенильной склеродермии / К.Л. Варданян, Н.А. Геппе, С.Б. Ткаченко, Н.Н. Потехаев, М.К. Осминина, Г.М. Рабиева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2009. – №6. – С. 34–37.
7. Вольф, К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / К.Вольф, Л.А.Голдсмит, С.И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2012. – Т.1. – С.487–565.

8. Галлямова, Ю.А. Анализ ошибок в диагностике вульгарной пузырчатки / Ю.А.Галлямова, Э.А.Баткаев, Л.Т.Тогоева, В.А.Дронова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2006. – N 3. – С.59–62.
9. Давиденко, Е.Б. Современный взгляд на патогенез и факторы, способствующие развитию аутоиммунной пузырчатки / Е.Б.Давиденко, Н.В.Махнева, Л.В.Белецкая // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – 1. – Р. 4–12.
10. Иванов, О.Л. Локализованная форма буллезного пемфигоида Лёвера ятрогенной природы / О.Л.Иванов, М.И.Курдина, Л.А.Макаренко, Н.П.Теплюк // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – №4. – С.3.
11. Карачева, Ю.В. Современные подходы к лечению акантолитической пузырчатки / Ю.В.Карачева, В.И.Прохоренков, Т.Н.Гузей, Т.А.Яковлева // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №4. – С. 4–9.
12. Карачёва, Ю.В. Ультраструктурные изменения кожи при буллезных дерматозах / Ю.В.Карачёва, В.И.Прохоренков, А.А.Гайдаш // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – №2. – С.40–45
13. Кемпф, В. Дерматопатология / В.Кемпф, М.Ханчке, Х.Кутцнер, В.Бургдорф, пер. с нем., М. : Медицинская литература. – 2015. – 304 с
14. Кубанов, А.А. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки / А.А.Кубанов, Л.Ф.Знаменская, Т.В.Абрамова, С.И.Свищенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №6. – С.121–130.
15. Лезвинская, Е.М. Болезни кожи и инфекции, передаваемые половым путем / Е.М.Лезвинская, А.Л.Пивень. – М.: Практическая медицина, 2005. – с.40–43.

16. Лукьянов, А.М. Эпидемиологические характеристики аутоиммунных буллезных дерматозов в республике Беларусь / Лукьянов, А.М. Колос Ю.В. // ARS MEDICA. – 2012. – №12. – С.73.
17. Матушевская, Е.В. Клинические особенности и иммунные механизмы патогенеза истинной пузырчатки / Е.В.Матушевская, А.А.Лысенко, Е.В.Свирищевская // Совр. пробл. дерматовенерол. иммунол. лечебн. косметол. – 2006. – №1. –С.18–26.
18. Махнева, Н.В. Молекулярно-биологическая характеристика десмосом как системы межклеточного соединения / Н.В. Махнева, Л.В.Белецкая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №2. – С.25–38
19. Махнева, Н.В. Преимущество исследования непораженных участков кожи при аутоиммунных процессах / Н.В.Махнева, Л.В.Белецкая // Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. Москва, 2005. Т.1. – С.23.
20. Махнева, Н.В. Иммуногистохимия в диагностике аутоиммунных подэпидермальных буллезных дерматозов / Н.В.Махнева, Л.В.Белецкая // Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2005. – Т.1. – С.23–24.
21. Махнева, Н.В.Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли в аспекте иммунопатологии / Н.В.Махнева, Е.Б.Давиденко, Е.С.Черныш, Л.В.Белецкая // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №2. – С.32–36.
22. Махнева, Н.В., Случай генерализованной формы болезни Хейли—Хейли, ассоциированной с аденомой-миелолипомой надпочечника / Н.В.Махнева, Г.А.Полякова, Н.И.Янковская, А.С.Чепик и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – №3. – С.6.
23. Махнева, Н.В. Клинико-морфологические и эпидемиологические особенности болезни Хейли — Хейли в Московской области / Н.В.Махнева, Е.С.Черныш, Л.В.Белецкая // Аллергология Дерматология. – 2015. – №7 (108). – С.27–33.

24. Машкиллейсон, Л.Н. Руководство по дерматовенерологии / под ред. Машкиллейсона Л.Н. // Москва. – 1964. – Т.3. – С.286–324.
25. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). М.: Медицина; 2003.
26. Миченко, А.В. Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы / А.В.Миченко, Л.Ф.Знаменская, А.Н.Львов, И.А.Волков, Н.В.Фриго, В.А.Волнухин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012 (3). – Р. 40–47.
27. Миченко, А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырчаткой / А.В.Миченко, В.В.Чикин, А.А.Минеева // Москва. – 2013. – С.6.
28. Новиков, А.Г. Использование ультразвукового исследования для определения объемных параметров базально-клеточного рака кожи / А.Г. Новиков, А.В. Резайкин // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 2. – С. 42–44.
29. Олисова, О. Ю. Голубой свет (405-420 нм) в лечении угревой болезни с учетом морфофункциональных характеристик кожи / О. Ю.Олисова, Е.В.Иванова, А.В.Махмудов // Тезисы докладов II-ой Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты дерматовенерологии». Москва, 2-3 декабря 2010 г. – С.111–112.
30. Потекаев, Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней / Н.Н.Потекаев, В.Г.Акимов // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016/ – С. 193–205.
31. Потекаев, Н.Н. Неинвазивные методы диагностики в оценке эффективности наружной терапии хронических воспалительных дерматозов // Н.Н. Потекаев, О.В.Жукова, Н.Н.Лукашева, А.Ю.Овчинникова, Ю.А.Сапожникова / Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С.35–40.
32. Потекаев, Н.Н. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на примере Vivascope 1500: принцип работы и возможности

применения в дерматологии / Н.Н.Потекаев, С.Б.Ткаченко, А.Ю.Овчинникова, Н.Н.Лукашева // Российский медицинский форум: научный альманах. – 2008. – (1). – С.36–41.

33. Потекаев, Н.С. К истории истинной акантолитической пузырьчатки / Н.С. Потекаев, Н. В.Махнева, Н.П.Теплюк // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 5. – С. 98–105.

34. Прядкина, Е.В. Ультразвуковое сканирование, как неинвазивный метод диагностики базальноклеточного рака кожи / Е.В.Прядкина, О.Р.Катунина // Вестник дерматологии и венерологи. – 2009; 5. С. 63–67.

35. Резайкин, А.В. Неинвазивные методы исследования кожи / А.В.Резайкин, Кубанова А.А., Резайкина А.В. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – (6): 28–32.

36. Самцов, А.В. Буллёзные дерматозы / А.В.Самцов, И.Э.Белоусова // СПб. – «КОСТА». – 2012. – 144 с.

37. Справочник по вопросам инвалидности и медико-социальной экспертизе. [Электронный ресурс]
URL:http://www.invalidnost.com/publ/mediko_socialnaja_ehkspertiza_pri_nekoto_rykh_zabolevanijakh/mseh_i_invalidnost_pri_puzyrchatke/2-1-0-93

38. Теплюк, Н.П. Буллезный пемфигоид Левера (лекция-обзор) / Н.П.Теплюк // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. N 1. – С.43–49.

39. Теплюк, Н.П. Истинная пузырьчатка и буллезный пемфигоид как паранеопластические процессы / Теплюк Н. П. // Альманах клинической медицины. – 2006. – №9. – С.134–136.

40. Теплюк, Н.П. Ошибки в диагностике аутоиммунной пузырьчатки / Н.П.Теплюк, А.С.Алленова, В.А.Варшавский, А.А.Лепехова, В.А.Зайденов // материалы конференции IX «Санкт-Петербургские дерматологические чтения – 2015». – 29–31 окт. 2015. – С.177–179.

41. Теплюк, Н.П., Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз / Н.П.Теплюк, Т.А.Белоусова, О.В.Грабовская, П.М.Пятилова, А.С.Алленова //

Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - Т.18. - № 1. - С. 40-45.

42. Теплюк, Н.П. Летальный исход при кортикостероидной терапии акантолитической пузырчатки в результате инфекционных осложнений / Н.П.Теплюк, Н.Н.Потекаев, Т.С.Кузьмина и др. // Клин. дерматол. венерол. – 2005. – №2. – С.16–20.

43. Ткаченко, С.Б. Современные неинвазивные методы дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов / С.Б. Ткаченко, Н.П. Теплюк, А.С. Алленова // Материалы VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014». – Москва. С. 297–298.

44. Цыганкова, Е.П. Лекции по дерматовенерологии (кожные заболевания) / Е.П.Цыганкова, И.Е.Торшина, Д.Л.Вознесенский, П.В.Плешков // Смоленск: издательство Смоленской ГМА. – 2006.

45. Штиршнайдер, Ю.Ю. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии. Ю.Ю.Штиршнайдер, А.В.Миченко, О.Р.Катунина, А.Р.Зубарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №5. – С.41–53.

46. Abbott, A. Rare-disease project has global ambitions / A.Abbott // Nature. – 2011. – (472). – P.17

47. Adamic, M. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with advanced pancreatic carcinoma / M.Adamic, M.Potocnik, M.D.Pavlović // Clin Exp Dermatol. – 2008. – Jul;33(4). – P.503–5.

48. Agazzino, M. Reflectance Confocal Microscopy for Inflammatory Skin Diseases / M.Agozzino, S.Gonzalez, M.Ardigò // Actas Dermosifiliogr. – 2016. – Oct;107(8). – P.631–9. [Article in English, Spanish]

49. Aithal, V. Role of direct immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus vulgaris / V.Aithal, U. Kini., E.Jayaseelan // Diagn Cytopathol. – 2007. – Jul.; 35(7). – P.403–7.

50. Alexander, H. Determining skin thickness with pulsed ultra sound / H.Alexander, D.L. Miller // J Invest Dermatol. –1979. – Jan;72(1). – P.17–9.

51. Alpsoy, E. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid / E.Alpsoy, A.Akman-Karakas, S.Uzun // Arch Dermatol Res. – 2015. – May;307(4). – P.291–8.
52. Amagai, M. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile / M.Amagai, K.Tsunoda, D.Zillikens et al. // J Am Acad Dermatol. – 1999. – Feb;40(2 Pt1). – P.167–70.
53. Anadolu, R.Y. A case of pemphigus vulgaris possibly triggered by quinolones / R.Y.Anadolu, A.Birol, S.Bostanci, A.Boyvatt // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2002. – Mar;16(2). – P.152–3.
54. Angelova-Fischer, I. In vivo confocal laser scanning microscopy for noninvasive diagnosis of pemphigus foliaceus / I.Angelova-Fischer, T.Pfeuti, D.Zillikens, C.Rose // Skin Res Technol. – 2009. – N15. – P.40–44.
55. Antiga, E. Linear immunoglobulin a bullous dermatosis: need for an agreement on diagnostic criteria / E.Antiga, M.Caproni, P.Fabbri // Dermatology. – 2013;226(4). – P.329–32.
56. Ardigo, M. Concordance between in vivo reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis / M.Ardigo, C.Cota, E.Berardesca, S.González // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – 23(6). – P.660–667.
57. Ardigò, M. Psoriasis plaque test with confocal microscopy: evaluation of different microscopic response pathways in NSAID and steroid treated lesions / M.Ardigò, M.Agozzino, C.Longo, A.Conti, V.Di Lernia, E.Berardesca, G.Pellacani // Skin Res Technol. – 2013. – Nov;19(4). P.417–23.
58. Ardigò, M Real-time, non-invasive microscopic confirmation of clinical diagnosis of bullous pemphigoid using in vivo reflectance confocal microscopy // M. Ardigò, M.Agozzino, B.Amorosi, E.Moscarella, C.Cota, L.de Abreu, E.Berardesca // Skin Res Technol. — 2014. — May;20(2). — P.194-9.
59. Ardigò, M. Reflectance confocal microscopy for inflammatory skin diseases / M.Ardigò, T.Prow, M.Agozzino, P.Soyer, E.Berardesca // G Ital Dermatol Venereol. – 2015. – Oct;150(5). – P.565–73.

60. Ardigò, M. Reflectance confocal microscopy for plaque psoriasis therapeutic follow-up during an anti-TNF- α monoclonal antibody: an observational multicenter study / M.Ardigò, M.Agozzino, C.Longo, A.Lallas, V.Di Lernia, A.Fabiano, A.Conti, I.Sperduti, G.Argenziano, E.Berardesca, G.Pellacani // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Dec;29(12). – P.2363–8.
61. Bajaj, M.S. Ultrasound biomicroscopic appearances of eyelid lesions at 50 MHz / M.S. Bajaj, L.Aalok, V. Gupta et.al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2007. – Vol. 35. – № 8. – P. 424–429.
62. Balestri, R. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association / R.Balestri, M.Magnano, M. La Placa, A.Patrizi, L.Angileri, V.Tengattini, F.Bardazzi // *J Dermatol.* – 2016. – Feb;43(2). – P.125–33.
63. Barbosa, L. Mucous membrane pemphigoid with severe esophageal stricture / L.Barbosa, R.S.Silva, G.C.Verardino, A.C.Gripp, M.Alves // *An Bras Dermatol.* – 2011. – May-Jun;86(3). – P.565–8.
64. Barr, R.J. Scanning acoustic microscopy of neoplastic and inflammatory cutaneous tissue specimens / R.J.Barr, G.M.White, J.P.Jones, L.B.Shaw, P.A.Ross // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Jan;96(1). – P.38–42.
65. Baum, S. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases / S.Baum, N.Sakka, O.Artsi, H.Trau, A.Barzilai // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Apr-May;13(4-5). – P.482–9.
66. Bauza, A. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod / A.Bauza, L.J. Del Pozo, C.Saus et al. // *Clin Exp Dermatol.* – 2009. – Jul;34(5):e60–2.
67. Benmously-Mlika, R. Hailey-Hailey disease in Tunisia / R.Benmously-Mlika, M.Bchetnia, S.Deghais, S.A.Ben Brick, C.Charfeddine, A.Debbiche, S.Haouet, M.Mokni, S.Abdelhak, M.R.Kamoun, A.Ben Osman, S.Fenniche, I.Mokhtar // *Int J Dermatol.* – 2010. – Apr;49(4). – P.396–401
68. Bennani, I. / Antidesmoglein antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease // I.Bennani, J.Ofaiche, C.Uthurriague, F.Fortenfant et.al. // *Ann Dermatol Venereol.* – 2012. – Oct;139(10). – P.621-5. [Article in French]

69. Białek-Galas, K. The use of reflectance confocal microscopy in selected inflammatory skin diseases / K.Białek-Galas, D.Wielowieyska-Szybińska, G.Dyduch, A.Wojas-Pelc // *Pol J Pathol.* – 2015. – Jun;66(2). – P.103–8.
70. Birol, A. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus / A.Birol, R.Y.Anadolu, H.Tutkak, E.Gürgey // *Int J Dermatol.* – 2002. – Feb;41(2). – P.79–83.
71. Brick, K.E. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009 / K.E.Brick, C.H.Weaver, C.M.Lohse, M.R.Pittelkow, J.S.Lehman, M.J.Camilleri, M.Al-Hashimi, C.N.Wieland // *J Am Acad Dermatol.* 2014. – Jul.;71(1). P.92–9.
72. Broussard, K.C. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica / K.C.Broussard, T.G.Leung, A.Moradi, J.E.Thorne, J.D.Fine // *Clin Dermatol.* – 2016. – Mar-Apr;34(2). – P.205–13.
73. Bystryń, J.C. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis / J.C.Bystryń, Grando S.A. // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. - Mar;54(3). - P.513-6.
74. Chaabane, H. Pemphigus vulgaris with severe eye involvement / H.Chaabane, D. El Euch, I. Zaraa, M.Mokni, Ben Osman Dhahri A. // [Article in French] *Tunis Med.* – 2014. – Dec;92(12). – P.760–2
75. Chamberlain, A.J. Bullous pemphigoid complicated by nonfatal necrotizing fasciitis / A.J.Chamberlain, F.Wojnarowska // *Clin Exp Dermatol.* – 2003. – Jul;28(4). – P.448–9.
76. Chams-Davatchi, Ch. Pemphigus: Analysis of 1209 cases / Chams-Ch.M.Davatchi, M.Valikhani, M.Daneshpazhooh, N.Esmaili, K.Balighi, Z.Hallaji, M.Barzegari, M.Akhiani, Z.Ghodsi, H.Mortazavi, Z.Naraghi // *International Journal of Dermatology.* – 2005. – Jun. – Vol.44, Issue 6. – P. 470–476.
77. Chen, H.C. High-frequency ultrasound as a useful device in the preliminary differentiation of lichen sclerosus et atrophicus from morphea /

H.C.Chen, T.Kadono, Y.Mimura, H.Saeki, K.Tamaki // J Dermatol. – 2004. – Jul;31(7). – P. 556–9.

78. Cheng, T.S. Heterogeneous mutations of the ATP2C1 gene causing Hailey-Hailey disease in Hong Kong Chinese / T.S.Cheng, K.M.Ho, C.W.Lam // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – Oct;24(10). P.1202–6.

79. Cheng, X. J. High-Frequency Ultrasound in Blistering Skin Diseases: A Useful Method for Differentiating Blister Locations // X.Cheng, J.Li, G.Zhou, Y.Liu, X.Lu, N.Wang, H.Liu, F.Zhang / Ultrasound Med. — 2017. — Nov;36(11). — P.2367-2371.

80. Chiaravalloti, A. Payette M. Hailey-Hailey disease and review of management. A.Chiaravalloti, M.Payette // J Drugs Dermatol. – 2014. – Oct;13(10). – P. 1254–7

81. Choudhry, S.Z. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis demonstrating the isomorphic phenomenon / S.Z.Choudhry, M.Kashat, H.W.Lim // Int J Dermatol. – 2015. – Nov;54(11). – P.1211–3.

82. Collier, P.M. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression / P.M.Collier, F.Wojnarowska, K.Welsh, W.McGuire, M.M.Black // Br J Dermatol. – 1999. – Nov;141(5). – P.867–75.

83. Concha-Garzón, M.J. Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatoses / M.J.Concha-Garzón, S.Pérez-Gala, G.Solano-López, J.Fraga, N.Ishii, T.Hashimoto, E.Daudén // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2016. – Feb;30(2). – P.350–2.

84. Couzan, C. Apport de la microscopie confocale par réflectance et de la tomographie par cohérence optique dans le diagnostic de pemphigus // C.Couzan, J. Perrot, C.Habouguit, B.Labeille, C.Douchet, F.Cambazard, E.Cinotti / Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. — 2017. —144(2). — P.147-149

85. Cozzani, E. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects / E.Cozzani, G.Gasparini, M.Burlando, F.Drago, A.Parodi // *Autoimmun Rev.* – 2015. – May;14(5). – P.438–45.
86. Czernik, A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after / A. Czernik, M. Camilleri, M.R. Pittelkow, S.A. Grando // *Int J Dermatol.* – 2011. – Aug;50(8). – P. 905–14
87. Daneshpazhooh, M. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review / M.Daneshpazhooh, C.Chams-Davatchi, P.Payandemehr, S. Nassiri, M.Valikhani, Z.Safai-Naraghi // *Int J Dermatol.* – 2012. – Jan;51(1). – P.35–41
88. Daniel, B.S. Severity score indexes for blistering diseases / B.S. Daniel, M.Hertl, V.Werth, R.Eming, D.Murrell // *Clin Dermatol.* – 2012. – Jan–Feb;30(1). – P.108–113.
89. Debarbieux, S. Reflectance confocal microscopy characteristics of eight cases of pustular eruptions and histopathological correlations / S.Debarbieux, L.Depaepe, N.Poulalhon, S.Dalle, B.Balme, L.Thomas // *Skin Res Technol.* – 2013. – 19(e). – P.444–452.
90. Dill-Müller, D. Ultrasonography in dermatology / D.Dill-Müller, J.Maschke // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2007. – Aug;5(8). – P.689–707. [Article in English, German].
91. Esmaili, N. Association between HLA-DQB1*03:01 and Bullous pemphigoid in Iranian patients / N.Esmaili, H.Mortazavi, C.Chams-Davatchi, M.Daneshpazhooh, M.R.Damavandi, Z.Aryanian, A.A.Amirzargar // *Iran J Immunol.* – 2013. – Mar;10(1). – P.1–9.
92. Elchahal, S. Ocular manifestations of blistering diseases / S.Elchahal, E.R.Kavosh, D.S.Chu // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2008. – Feb;28(1)/ – P.119–36.
93. Fedeles, F. Nutrition and bullous skin diseases / F.Fedeles, M.Murphy, M.J.Rothe, J.M.Grant-Kels // *Clin Dermatol.* – 2010. – Nov–Dec;28(6). – P.627–43.

94. Fernández-Figueras, M.T. Grover disease: a reappraisal of histopathological diagnostic criteria in 120 cases / M.T.Fernández-Figueras, L.Puig, P.Cannata, M.Cuatrecases, A.Quer, C.Ferrándiz, A.Ariza // *Am J Dermatopathol.* – 2010. – Aug;32(6). – P.541–9
95. Fuertes de Vega, I. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines / I.Fuertes de Vega, P.Iranzo-Fernández, J.M.Mascaró-Galy // *Actas Dermosifiliogr.* – 2014. – May;105(4). – P.328–46.
96. Godfrey, K. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors / K.Godfrey, F.Wojnarowska, J.Leonard // *British Journal of Dermatology.* – Oct. 1990. – Vol.123. – Issue 4. – P.447–452
97. Goldberg, I. Comparative study of high-resolution multifrequency ultrasound of the plantar skin in patients with various types of hereditary palmoplantar keratoderma / I.Goldberg, E.Sprecher, M.E.Schwartz, D.Gaitini // *Dermatology.* – 2013;226(4). – P.365–70
98. Gonzales, S. Confocal microscopy patterns in nonmelanoma skin cancer and clinical applications / S.González, V.Sánchez, A.González-Rodríguez, C.Parrado, M.Ullrich // *Actas Dermosifiliogr.* – 2014. – Jun;105(5). – P.446–58. [Article in English, Spanish]
99. Grando, S.A. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis / S.A.Grando, J.C.Bystryń, A.I.Chernyavsky, M.Frusić-Zlotkin, R.Gniadecki, R.Lotti, Y.Milner, M.R.Pittelkow, C.Pincelli // *Exp Dermatol.* – 2009. – Sep;18(9). – P.764–70.
100. Grando, S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities / S.A.Grando // *Autoimmunity.* – 2012. – 45(1). – P.7–35.
101. Hammers, C.M. Autoimmune blistering skin diseases: diagnostic and therapeutic approach / C.M.Hammers, E.Schmidt, D.Zillikens [Article in German] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2014. – Jul;139(28-29). – P.1473–7.

102. Hegyi, J. Confocal laser-scanning capillaroscopy: a novel approach to the analysis of skin capillaries in vivo // J.Hegyi, V.Hegyi, G.Messer, P.Arenberger, T.Ruzicka, C.Berking / Skin research and technology. — 2009. — Nov. — P. 476

103. Hoffmann, K. History of high frequency sonography / K.Hoffmann, K.Dirting, M.Stücker, S.el-Gammal, M.Wilmert, W.P.Altmeyer // Ultraschall Med. – 1994. Aug;15(4). –P.192–7. [Article in German]

104. Hoffmann, K. Untergruppe Ultraschall in der Dermatologie der Subkommission Physikalische Verfahren in der Dermatologie [Guidelines for quality assurance in ultrasound diagnosis in dermatology. Guideline of the Ultrasound in Dermatology Subgroup of the Physical procedures in Dermatology Subcommittee, January 2000] / K.Hoffmann, E.Hölzle, J.Ulrich, D.Dill-Müller, A.Blum, P.Gottlöber // Hautarzt. – 2001. – Apr;52(4). – P.304–11. [Article in German]

105. Hofmann, S. 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, P.Bernard, C.Koebnick, A.Stauber, G.Schuler, L.Borradori, M.J.Hertl // Invest Dermatol. – 2002. – Nov;119(5). – P.1065–73.

106. Hofmann-Wellenhof, R. Reflectance confocal microscopy – state-of-art and research overview / R.Hofmann-Wellenhof, E.M.Wurm, V.Ahlgrimm-Siess, E.Richtig, S.Koller, J.Smolle, A.Gerger // Semin Cutan Med Surg. – 2009. – Sep;28(3). P.172–9.

107. Hokama, A. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review / Y.Yamamoto, K.Taira, M.Nakamura, Ch.Kobashigawa, M.Nakamoto, T.Hirata, N.Kinjo, F.Kinjo, K.Takahashi, J.Fujita // World J Gastrointest Endosc. – 2010. – Jul 16; 2(7). – P. 252–256.

108. Hoogedoorn, L. The value of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis and monitoring of inflammatory and infectious skin diseases: a

systematic review / L.Hoogedoorn, M.Peppelman, P.C.van de Kerkhof , P.E.van Erp, M.J.Gerritsen // Br J Dermatol. – 2015. – 172(5). – P.1222–48.

109. Hu, Z. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease / Z.Hu, J.M.Bonifas, J.Beech, G.Bench, T.Shigihara, H.Ogawa, S.Ikeda, T.Mauro, E.H.Epstein // Nat Genet. – 2000. – Jan;24(1). – P.61–5.

110. Ingen-Housz-Oro, S. Linear IgA bullous dermatosis: a review / S. Ingen-Housz-Oro // Ann Dermatol Venereol. – 2011. – Mar;138(3). – P. 214–20. [Article in French]

111. Jancin, B. WCD: six new technologies will change dermatology practice (expert analysis from WCD 2015) / B.Jancin // Dermatology news. – July 20, 2015.[Электронный ресурс] URL:<http://www.mdedge.com>

112. Jemec,G.B.E. Handbook of non-invasive methods and the skin // G.B.E.Jemec, G.L.Grove / 2nd ed. — 2006. — Boca Raton, FL: CRC Press.

113. Kahn, N.H. Herpes esophagitis in the setting of immunosuppression from pemphigus vulgaris therapy / N.H.Kahn, D.P.Friedmann, C.M.Phillips // Cutis. – 2015. – Jan;95(1). – P.44–6.

114. Kakar, R. Linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature / R.Kakar, H.Paugh, C.Jaworsky // Dermatology. – 2013. – 227(3). – P.209–13.

115. Kerl, H. Pitfalls in diagnosis of pemphigus / H.Kerl, W.Weger, L.Cerroni // J Dtsch Dermatol Ges. – 2007. – Apr;5(4). P.332–3. [Article in German]

116. Kershenovich, R. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid / R.Kershenovich, E.Hodak, D.Mimouni // Autoimmun Rev. – 2014. – Apr-May;13(4–5). – P.477–81.

117. Kneisel, A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy / A.Kneisel, M.Hertl // J Dtsch Dermatol Ges. – 2011. – Nov;9(11). – P.927–47.

118. Kobayasi, T. Generalized morphea with blisters / T.Kobayasi, A.Willeberg, J.Serup, S.Ullman // *Acta Derm Venereol.* – 1990;70(5). – P.454–6.
119. König, K Clinical application of multiphoton tomography in combination with high-frequency ultrasound for evaluation of skin diseases / K.König, M.Speicher, M.J.Köhler, R.Scharenberg, M.J.Kaatz // *Biophotonics.* – 2010. – Dec;3(12). – P.759–73.
120. Kurzeja, M. Criteria for diagnosing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by reflectance confocal microscopy // M.Kurzeja, A.Rakowska, L.Rudnicka, M.Olszewska // *Skin Res Technol.* – 2012. – N18. – P.339–346.
121. Kurzeja, M. Reflectance confocal microscopy as a non-invasive diagnostic tool for Hailey–Hailey disease / M.Kurzeja, J.Czuwara, A.Rakowska, J.Sicińska, M.Maj, A.Nasierowska-Guttmeier, L.Rudnicka, M.Olszewska // *Skin Res Technol.* – 2014. – 20. – P.503–509
122. Lacarrubba, F. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of vesiculobullous disorders: case series with pathologic and cytologic correlation and literature review / F.Lacarrubba, A.E.Verzì, M.Pippione, G.Micali // *Skin Res Technol.* – 2016. – 22(4). – P.479–486.
123. Laforest, C. Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management / C.Laforest, S.C.Huilgol, R.Casson, D.Selva, I.Leibovitch // *Drugs.* – 2005. – 65(13). – P.1767–79.
124. Laguna, C. Pemphigus vulgaris associated with cocaine snorting / C.Laguna, J.L.Sánchez-Carazo, A.Pérez-Ferriols, V.Alegre // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2008. – May;22(5). – P.645-6.
125. Langan, S.M. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris — incidence and mortality in the UK: population based cohort study / S.M.Langan, L.Smeeth, R.Hubbard, K.M.Fleming, C.J.P.Smith, J.West // *BMJ.* – 2008. – 337: a180.
126. Lee, J.H. Mortality of patients with bullous pemphigoid in Korea / J.H.Lee, S.C.Kim // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Oct;71(4). – P.676-83.

127. Levi, A. Noninvasive visualization of intraepidermal and subepidermal blisters in vesiculobullous skin disorders by in vivo reflectance confocal microscopy / A.Levi, I.Ophir, N.Lemster et al. / *Lasers Med Sci* // 2012. – 27: 261–266.

128. Lings, K. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Retrospective Study of 23 Patients in Denmark / K.Lings, A.Bygum // *Acta Derm Venereol.* – 2015. – Apr. 15; 95(4). – P. 466–71.

129. Lorette, G. Linear IgA bullous dermatosis / G.Lorette, G.Georgesco // *Presse Med.* – 2010. – Oct.; 39(10). – P.1076-80. [Article in French]

130. LoSchiavo, A. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies / A. Lo Schiavo, E.Ruocco, G.Brancaccio, S.Caccavale, V.Ruocco, R.Wolf // *Clin Dermatol.* – 2013. – Jul–Aug;31(4). – P.391–9

131. Ma, Y.M. Genetic diagnosis in a Chinese Hailey-Hailey disease pedigree with novel ATP2C1 gene mutation / Y.M.Ma, X.J.Zhang, Y.H.Liang, L.Ma, L.D.Sun, F.S.Zhou, Q.Y.Fang, M.Gao, S.Yang, Y.Z.Li // *Arch Dermatol Res.* – 2008. – Apr;300(4). – P.203–7.

132. Machet, L. High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases / L.Machet, F.Ossant, A.Bleuzen, J.M.Grégoire, M.C.Machet, L.Vaillant / *J Radiol.* – 2006. – Dec;87(12 Pt 2). – P.1946-61. [Article in French]

133. Marazza, G. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study / G.Marazza, H.C.Pham, L.Schärer, P.P. Pedrazzetti, T.Hunziker, R.M.Trüeb, D.Hohl, P.Itin, S.Lautenschlager, L.Naldi, L.Borradori and the autoimmune bullous disease Swiss study group // *British Journal of Dermatology.* – 2009. – Oct; Vol.161, Issue 4. – P. 861–868.

134. Marchenko, S. Antimitochondrial Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris / S.Marchenko, A.Chernyavsky, J.Arredondo, V.Gindi, S.Grando // *J Biol Chem.* – 2010. – 285(6). – P.3695–3704.

135. Marchenko, S. Mechanisms of apoptolysis antimitochondrial autoantibodies in pemphigus vulgaris: a missing link in disease pathophysiology / S.Marchenko // J. Biol. Chem. – 2010. – 285(6). – P. 3695–3704.
136. Mashiah, J. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment / J.Mashiah, S.Brenner // Arch Dermatol. – 2005. – Jul;141(7). – P.908–9.
137. McDonald, H.C. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis demonstrating the isomorphic phenomenon / H.C.McDonald, N.R.York, A.G.Pandya // J Am Acad Dermatol. – 2010. – May;62(5). – P.897–8.
138. Megahed, M. Histopathology of blistering diseases / 2004. – New-York: Springer-Verlag. P.122–174.
139. Meyer, N. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. N. Meyer, L. Misery / Autoimmunity Reviews // 2010. – March. – Vol.9. – Issue5. – P. A379–A382.
140. Mihályi, L. Clinical relevance of autoantibodies in patients with autoimmune bullous dermatoses / L. Mihályi, M.Kiss, A.Dobozy, L.Kemény, S.Husz // Clin Dev Immunol. – 2012. 369546.
141. Miletta, N., The management of pemphigus vulgaris in a burn intensive care unit: a case report and treatment review. N.Miletta, M.E.Miller, T.Lam, K.K.Chung, C.Hivnor / J Burn Care Res // 2014. – Sep–Oct;35(5). – e357–63.
142. Mimouni, D. Pemphigus – analysis of epidemiological factors in 155 patients / D.Mimouni, H.Bar, M.Gdalevich, V.Katzenelson, M.David // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2008. – Nov;22(10). – P.1232–5
143. Minsky, M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope / M. Minsky // Scanning. 1988. – №10(4). – P.128–138.
144. Mlosek, R.K. Imaging of the skin and subcutaneous tissue using classical and high-frequency ultrasonographies in anti-cellulite therapy / R.K.Mlosek, R.M.Debowska, M.Lewandowski, S.Malinowska, A.Nowicki, I.Eris // Skin Res Technol. – 2011. – Nov;17(4). – P.461–8.

145. Mohan, P. A rare initial presentation of esophageal involvement in pemphigus / P.Mohan, C.R.Srinivas, V.Leelakrishnan // *Dis Esophagus*. – 2013. – Apr;26(3). – P.351
146. Mokhtari, M. Pemphigus vulgaris of skin: cytological findings and pitfalls / M.Mokhtari, R.Rasolmali, P.V.Kumar // *Acta Cytol*. – 2012. – 56(3):310–4.
147. Moscarella, E. Confocal microscopy: a new era in understanding the pathophysiologic background of inflammatory skin diseases / E.Moscarella, G.Argenziano, A.Lallas, G.Pellacani, C.Longo // *Exp Dermatol*. – 2014/ – May;23(5). – P.320–1.
148. Moscarella, E. Pilot study on reflectance confocal microscopy imaging of lichen planus: a real-time, non-invasive aid for clinical diagnosis / E.Moscarella, S.González, M.Agozzino, J.L.Sánchez-Mateos, C.Panetta, M.Contaldo, M.Ardigò // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2012. – Oct;26(10)/ – P.1258–65.
149. Mutasim, D. Immunobullous diseases / D.Mutasim, M.Bilic, L.Hawayek et al. // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – (52). – P.1029–1043.
150. Navi, D. Drug-induced linear IgA bullous dermatoses / D.Navi, D.J.Michael, N.Fazel // *Dermatol Online J*. – 2006. – Sep 8;12(5). – P.12.
151. Ngo, J.T. Pemphigus vegetans associated with intranasal cocaine abuse / J.T.Ngo, M.J.Trotter, L.H.Robertson // *J Cutan Med Surg*. – 2012. - Sep-Oct;16(5). – P.344-9.
152. Ogawa, H. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan / H.Ogawa, M.Sakuma, S.Morioka, K.Kitamura, Y.Sasai, S.Imamura, Y.Inaba // *J Dermatol Sci*. – 1995. – Mar;9(2). – P.136–41.
153. Ohata, C. Hailey-Hailey disease // *Cutis*. – 2014. – Jul;94(1). – P. 8, 33–4.
154. Okawa, J. Reliability of the autoimmune bullous disease quality of life (ABQOL) questionnaire in the USA / J.Okawa, A.Payne, D.F.Murrell, V.P.Werth // *Qual Life Res*. – 2015. – Sep;24(9). – P.2257–60

155. Ong, E. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study 1999-2011 / E.Ong, R.Goldacre , U.Hoang, R.Sinclair, M.Goldacre // *Arch Dermatol Res.* – 2014. – (Jan); 306 (1). – P.75–80.
156. Onodera, H. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis / H.Onodera, M.C.Mihm, A.Yoshida, T.Akasaka // *J Dermatol.* – 2005. – Sep;32(9). – P.759–64.
157. Pavlovsky, L. Pemphigus mimicking common skin diseases – atypical presentation delaying correct diagnosis: case series of five patients / L. Pavlovsky, D.Mimouni, S.Halachmi, V.Katzenelson, M.David // *Isr Med Assoc J.* – 2008 Jun;10(6). P.433–4.
158. Penha, M.Á. Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients / M.Á.Penha, J.G.Farat, H.A.Miot, S.R.Barraviera // *An Bras Dermatol.* – 2015. – Mar–Apr;90(2). – P.190–4.
159. Pellacani, G. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy /G.Pellacani, B.De Pace, C.Reggiani, A.M.Cesinaro, G.Argenziano, I.Zalaudek, H.P.Soyer , C.Longo // *Exp Dermatol.* – 2014. – Jun;23(6). – P.414–8.
160. Peppelman, M. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy / M.Peppelman, E.A.Wolberink, W.A.Blokx, P.C.van de Kerkhof, P.E.van Erp, M.J.Gerritsen *Dermatology.* – 2013. – 227(3):255–62.
161. Pietkiewicz, P. A retrospective study of antihypertensives in pemphigus: a still uncharted odyssey particularly between thiols, amides and phenols / P.Pietkiewicz, J.Gornowicz-Porowska, M.Bowszyc-Dmochowska, M.Dmochowski // *Arch Med Sci.* – 2015. – Oct12. –11(5). – P.1021–7.
162. Pisanti, S. Pemphigus vulgaris: Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion / S.Pisanti, Y.Sharav, E.Kaufman, L.N. Posner // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* – 1974. – Sept. – Vol.38, Issue 3. – P. 382–387.
163. Polanska, A. High-frequency ultrasonography in monitoring the effects of treatment of selected dermatoses // A.Polanska, A.Danczak-Pazdrowska,

W.Silny, A.Sadowska, D.Jenerowicz, A.Osmola-Mankowska, K.Olek-Hrab / *Postepy Dermatol. and Alergol.* — 2011. — 28(4). — P.255–260.

164. Porter, W.M. Sarcoidosis in a patient with linear IgA disease / W.M.Porter, C.M.Hardman, J.N.Leonard, L.Fry // *Clin Exp Dermatol.* – 1999. – Mar;24(2). P.67–70.

165. Puca, R.V. Pemphigus and drug addiction / R.V.Puca, E.Ruocco, A. Lo Schiavo // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. - Aug;23(8). – P.958.

166. Que, S.K. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy / S.K.Que, N.Fraga-Braghiroli, J.M.Grant-Kels, H.S.Rabinovitz, M.Oliviero, A.Scope // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Aug;73(2). – P.276–84.

167. Raffas, W. Esophageal involvement during pemphigus vulgaris / W.Raffas, B.Hassam // *Pan Afr Med J.* – 2014. – Feb 18;17:118. [Article in French]

168. Rajadhyaksha, M. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast / M.Rajadhyaksha, M.Grossman, D.Esterowitz, R.H.Webb, R.R.Anderson // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – 104(6). – P.946–952.

169. Robinson, N.D. The new pemphigus variants / N.D.Robinson, T.Hashimoto, M.Amagai, L.S.Chan // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999. – May. – Vol. 40, Issue 5. – P.649–67

170. Ruocco, V. Pemphigus and environmental factors / V.Ruocco, E.Ruocco // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2003. – (138). – P.299–309.

171. Ruocco, V. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies / V.Ruocco, E.Ruocco, A. Lo Schiavo, G.Brunetti, L.P.Guerrera, R.Wolf // *Clin Dermatol.* – 2013. – Jul-Aug;31(4). – P.374–81.

172. Sato, K. Initial presentation and fatal complications of linear IgA bullous dermatosis in the larynx and pharynx / K.Sato, H.Hanazawa, Y.Sato, J.Watanabe // *J Laryngol Otol.* – 2005. – Apr;119(4). – P.314–8.

173. Schmid-Wendtner, M. Ultrasound Scanning in Dermatology / M.Schmid-Wendtner, W.Burgdorf // Arch Dermatol. – 2005. – 141(2). – P.217–224.
174. Schmidt, E. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases / E.Schmidt, D.Zillikens // Autoimmun Rev. – 2010. – Dec;10(2). – P.84–9
175. Schulze, F. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases / F.Schulze, K.Neumann, A.Recke, D.Zillikens et al. // J Invest Dermatol. – 2015. – May;135(5). P.1445–7
176. Soine, E.J. A patient with coexistent bullous pemphigoid and primary membranous glomerulonephropathy / E.J.Soine, P.S.Nelson, L.T.Nesbitt // J Am Acad Dermatol. – 2009. – Jun;60(6). – P.1042–4.
177. Song, W.J. Clinical analysis of an ultrasound system in the evaluation of skin cancers: correlation with histology / W.J.Song, H.J.Choi, Y.M.Lee, M.S.Tark, D.H.Nam, J.K.Han, H.D.Cho // Ann Plast Surg. – 2014. – Oct;73(4). – P.427–33.
178. Sotiriou, M.C. Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients / M.C.Sotiriou, C.W.Foo, C.T.Scholes, J.J.Zone // Br J Dermatol. – 2015. – Sep;173(3). – 792–6.
179. Spindler, V. Pemphigus-A Disease of Desmosome Dysfunction Caused by Multiple Mechanisms // V.Spindler, J.Waschke /Front Immunol.— 2018. — Feb 1;9:136.
180. Sticherling, M. Autoimmune blistering diseases of the skin / M.Sticherling, C.Erfurt-Berge // Autoimmun Rev. – 2012. – Jan;11(3). – P.226–30.
181. Su, O. Upper airway tract and upper gastrointestinal tract involvement in patients with pemphigus vulgaris / O.Su , N.Onsun, Meric Teker A, A. Cinkaya, Yasemin Korkut A, S. Seremet, C.Davutoglu, C.Demirkesen // Eur J Dermatol. – 2010. – Nov-Dec;20(6). – P.792–6
182. Ulrich, J. Sonographic diagnostics in dermatology / J.Ulrich, M.Schwürzer-Voit, K.V.Jenderka, C.Voit // J Dtsch Dermatol Ges. – 2014. – Dec;12(12). – P.1083–98. [Article in English, German]

183. Ulrich, M. In vivo reflectance confocal microscopy for early diagnosis of nonmelanoma skin cancer / M.Ulrich, S.Lange-Asschenfeldt, S.González // *Actas Dermosifiliogr.* – 2012. – Nov;103(9). –P.784–9. [Article in English, Spanish]
184. Ulrich, M. In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application / M.Ulrich, S.Lange-Asschenfeldt // *J Biomed Opt.* – 2013. – Jun;18(6):061212.
185. Ulrich, M. Confocal laser scanning microscopy / M.Ulrich // *Hautarzt.* – 2015. – Jul;66(7). – P.504–10. [Article in German]
186. Uzun, S. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. S.Uzun, M.Durdu // *J Am Acad Dermatol.* –2006. – Mar;54(3). P.411–5.
187. Vaira, F. Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis association: a genetic predisposition / F.Vaira, V. Della Valle, D.Fanoni, P.Pontini, S.J.Muratori // *Dermatol.* – 2013. – Nov;40(11). – P.940–1.
188. Wise, J.L. Esophageal manifestations of dermatologic disease / J.L.Wise, J.A.Murray // *Curr. Gastroenterol Rep.* – 2002. – Jun;4(3). – P.205–12
189. Wohl, Y. Pemphigus in Israel--an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors / Y.Wohl, S.Brenner // *Isr Med Assoc J.* – 2003. – Jun;5(6). – P.410–2.
190. Wojnarowska, F. Immunobullous diseases / F.Wojnarowska, V.Venning // In: Burns et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8-th edition. Wiley-Blackwell. - 2010. – 2(40.1-40.2).
191. Wojnarowska, F. Linear IgA disease: a heterogeneous disease / F.Wojnarowska, J.Allen, P.Collier // *Dermatology.* – 1994. – 189 Suppl 1. – P.52–6.
192. Wolberink, E.A. Establishing the dynamics of neutrophil accumulation in vivo by reflectance confocal microscopy / E.A.Wolberink, M.Peppelman, P.C.van de Kerkhof, P.E.van Erp, M.J.Gerritsen // *Exp Dermatol.* – 2014. – Mar;23(3). – P.184–8.

193. Wolff , K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine / K.Wolff, L.A.Goldsmith, S.I.Katz et al. // McGraw-Hill Education / Medical, 2012. – 3076 p.
194. Wortsman, X. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin / X.Wortsman, J.Wortsman // J Am Acad Dermatol. – 2010. – Feb;62(2). – P.247–56
195. Wortsman, X.C. Real-time spatial compound ultrasound imaging of skin / X.C.Wortsman, E.A.Holm, H.C.Wulf, G.B.Jemec // Skin Res Technol. – 2004. – Feb;10(1). – P.23–31.
196. Wortsman, X.C. Sonography of acne vulgaris / X.C.Wortsman, P.Claveria, F.Valenzuela, M.T.Molina, J.Wortsman // J Ultrasound Med. – 2014. – Jan;33(1). – P.93–102
197. Wozniak, K. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA / K.Wozniak, T.Hashimoto, N.Ishii, H.Koga, M.Huczek, C.Kowalewski // J Dermatol. – 2013. – Mar;168(3). – P.634–8.
198. Yeh, S.W. Blistering disorders: diagnosis and treatment / S.W.Yeh, B.Ahmed, N.Sami, A.A.Razzaque // Dermatol Ther. – 2003. – 16(3). – P.214–23.
199. Yoshimura, K. Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University / K.Yoshimura, N.Ishii, T.Hamada et al. // Br J Dermatol. – 2014. – Sep;171(3). – P.544–53.
200. Zakka, L.R. Role of MHC Class II genes in the pathogenesis of pemphigoid / L.R.Zakka, P.Reche, A.R.Ahmed // Autoimmun Rev. – 2011. – Nov;11(1). – P.40–7.
201. Zaraa, I. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature // I.Zaraa, A.Mahfoudh, M.K.Sellami, I.Chelly, D. El Euch, M.Zitouna, M.Mokni, S.Makni, A. Ben Osman // Int J Dermatol. – 2013. – Apr;52(4). – P.406–12.

202. Zhang, F. Eight novel mutations of ATP2C1 identified in 17 Chinese families with Hailey-Hailey disease / F.Zhang, X.Yan, D.Jiang, H.Tian, C.Wang, L.Yu // *Dermatology*. – 2007. – 215(4). – P.277–83.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинические наблюдения**1. Аутоиммунная пузырчатка**

Пациент В., 41 год, поступил в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М.Сеченова с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы и туловища без субъективных ощущений. Примерно за год до обращения в клинику заметил появление единичных буллезных высыпаний на коже туловища и корок на волосистой части головы. Обращался к дерматологам, предполагались различные диагнозы, в том числе аллергический дерматит и токсикодермия. Было проведено лечение антигистаминными препаратами, сорбентами, а также топическими стероидами, однако положительного эффекта достигнуто не было. Постепенно количество высыпаний увеличивалось. Пациент вновь обратился к дерматологу, было выполнено гистологическое исследование. Однако точный диагноз поставлен не был в связи с неясной гистологической картиной. Заключение: «Гистологическая картина в первую очередь указывает на герпетиформный пемфигус». Пациент обратился в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова. В рамках научного исследования пациенту выполнено исследование УД и КЛСМ, обнаружены признаки вульгарной пузырчатки. При ультразвуковом исследовании кожи (Рисунок 4) в области высыпаний выявлено снижение акустической плотности дермы, а также отсутствие небольшого участка эпидермиса (в области края покрывки пузыря). При конфокальной микроскопии обнаружен супрабазальный пузырь, в полости которого хорошо видно большое количество отдельных акантолитических клеток (Рисунок 2). Далее пациенту было выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ) и подтвержден диагноз «вульгарная пузырчатка» (Рисунок 1, 3). В стационаре было проведено лечение: преднизолон 80 мг/сут (начальная

доза с постепенным ее снижением) вместе с метотрексатом в дозе 15 мг/нед, вспомогательная терапия (в том числе антибактериальные препараты); через несколько недель наблюдался положительный эффект в виде значительного регресса высыпаний. Поддерживающая доза преднизолона — 10 мг/сут. Ремиссия продолжалась несколько месяцев.

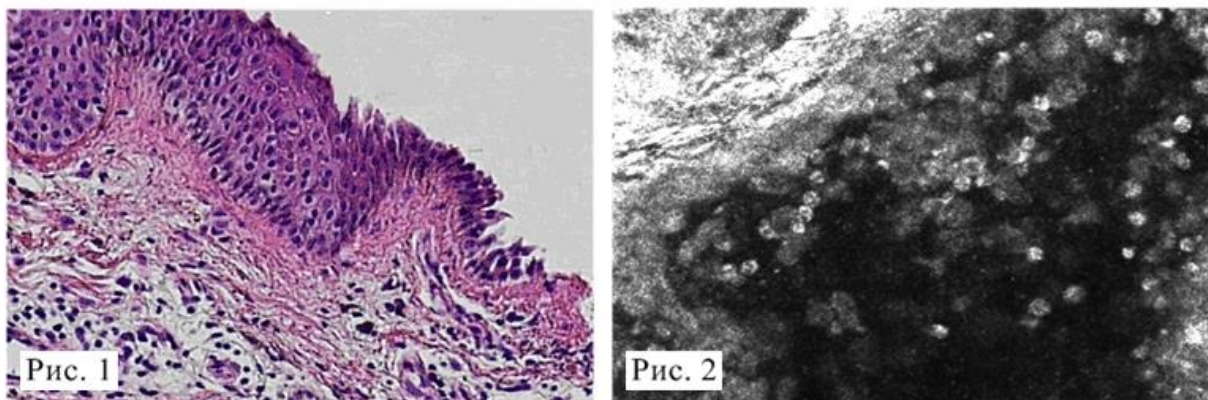


Рисунок 1 — Гистологическое исследование: интраэпидермальный пузырь. Видны клетки шиповатого слоя, базального слоя, характерный симптом «могильных плит» («tomb stones»).

Рисунок 2 — Конфокальная микроскопия: интраэпидермальный пузырь с большим количеством акантолитических клеток в полости пузыря.

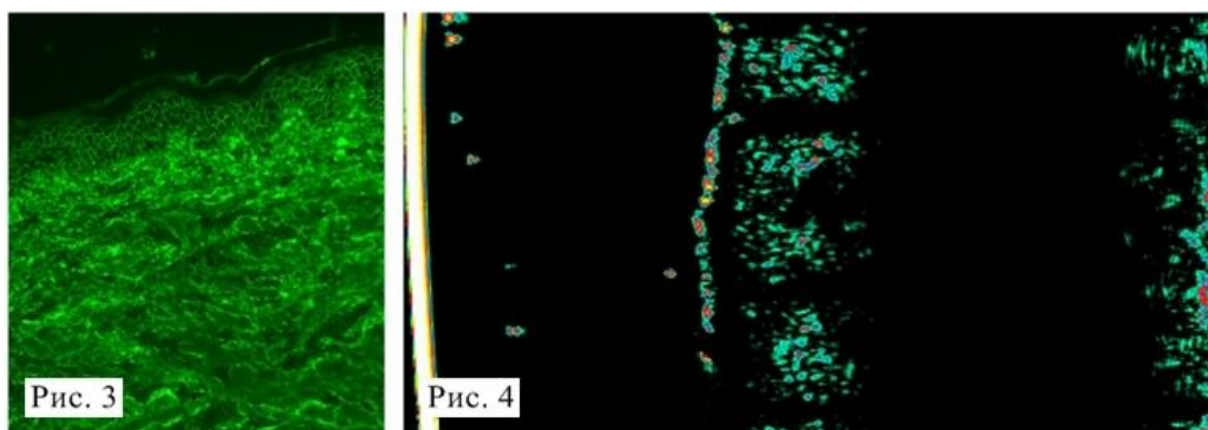


Рисунок 3 — Прямая РИФ: фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции клеток шиповатого слоя.

Рисунок 4 — Ультразвуковое дермасканирование: снижение акустической плотности дермы и эпидермиса, отсутствие небольшого участка эпидермиса.

2. IgA-линейный дерматоз

Женщина 45-ти лет поступила в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся мучительным зудом. Сыпь постепенно начала появляться примерно за 4 месяца до обращения в клинику. На коже внутренней поверхности правого бедра, паховых складок и подмышечных впадин появились единичные элементы, не сопровождающиеся зудом, которые быстро покрывались корочками. В другой клинике был поставлен диагноз «пиодермия» и назначена местная и системная антибактериальная терапия, после чего высыпания частично регрессировали. Примерно через 2 месяца появились генерализованные зудящие высыпания в виде напряженных пузырьков и пузырей диаметром до 0,4-0,6 см, расположенных на коже туловища, преимущественно на боковых поверхностях. При повторном обращении к дерматологу на основании клинической картины был поставлен диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга», назначено лечение: безглютеновая диета, преднизолон 35 мг/сут в сочетании с корригирующей терапией, дапсон 50 мг/сут; местные глюкокортикостероидные препараты и антисептические средства. Был рекомендован прием преднизолона по схеме: 35 мг в сутки в течение 1 нед с последующим снижением на 5 мг в неделю. На фоне лечения прекратилось появление свежих высыпаний, старые высыпания почти полностью регрессировали, зуд был купирован. На фоне снижения дозы преднизолона до 5 мг/сут вновь стали появляться единичные высыпания на туловище, сопровождающиеся незначительным зудом, пациентка к врачу не обращалась, самостоятельно применяла местные глюкокортикостероидные и антисептические препараты. Через год, после эмоционального стресса, появилось большое количество новых высыпаний, в связи с чем пациентка повторно обратилась к врачу. Доза преднизолона была увеличена с 5 до 20 мг/сут, дапсона — с 50 до 100 мг/сут. Однако полная ремиссия достигнута не

была, единичные пузырьки продолжали появляться. Пациентка самостоятельно снижала дозу преднизолона на 5 мг в 7–10 дней. На этом фоне высыпания продолжали появляться. В связи с этим пациентка самостоятельно обратилась и была госпитализирована в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. На момент госпитализации получала преднизолон (5 мг/сут) и дапсон (100 мг/сут). При осмотре кожный процесс имел распространенный характер (Рисунок 5 а, б). Сыпь обильная, симметричная, расположена преимущественно на коже туловища, разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, подмышечных впадин, задней поверхности шеи, лица и волосистой части головы. Высыпания были полиморфными: воспалительные пятна, везикулы, единичные пузыри с плотной покрывкой и эрозии, покрытые слоистыми корками, немногочисленные линейные эксфолиации (Рисунок 5в). В некоторых очагах везикулы и пузыри были сгруппированы и располагались на эритематозном фоне. Феномен Никольского – отрицательный. При осмотре слизистых оболочек патологии не выявлено. Субъективно больную беспокоил мучительный зуд. Из анамнеза удалось выяснить, что пациентка в течение 2 лет самостоятельно принимала различные пищевые добавки для снижения массы тела.

В клинике были проведены: ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи, конфокальная микроскопия, гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Кроме того, был проведен онкопоиск: анализ крови на различные; УЗИ щитовидной железы, маммография, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости. В процессе онкопоиска выявлены узлы щитовидной железы без признаков малигнизации.

При проведении КЛСМ был обнаружен диффузный инфильтрат в области эпидермо-дермального соединения (Рисунок 8а), а также пузырь, расположенный субэпидермально (Рисунок 8б). УД выявило диффузное

снижение акустической плотности дермы, а также локальное выраженное снижение эхогенности на ограниченном участке, соответствующем субэпидермальной зоне (Рисунок 9).

При гистологическом исследовании биоптата выявлен субэпидермальный пузырь и дермальный инфильтрат с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (Рисунок 6); при иммуногистохимическом исследовании обнаружена линейная фиксация IgA вдоль базальной мембраны (Рисунок 7). На основании результатов обследования был поставлен диагноз линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза.

На первом этапе, в связи с остротой процесса, после проведения КЛСМ, УД и диагностической биопсии кожи была сделана инъекция глюкокортикостероидного препарата, также рекомендовано продолжить приём дапсона в дозе 100 мг/сут и преднизолона (5 мг/сут) в сочетании с корригирующей терапией; в связи с присоединением пиодермии проведен курс системной антибиотикотерапии. После получения результатов иммуногистохимического исследования доза преднизолона была увеличена до 70 мг/сут; продолжена терапия дапсоном (100 мг/сут) и местная терапия (местные глюкокортикостероидные и антисептические препараты).

На фоне приема преднизолона в дозе 70 мг /сут процесс полностью регрессировал в течение 2 недель (рис. 10), в связи с чем было начато постепенное снижение суточной дозы преднизолона.

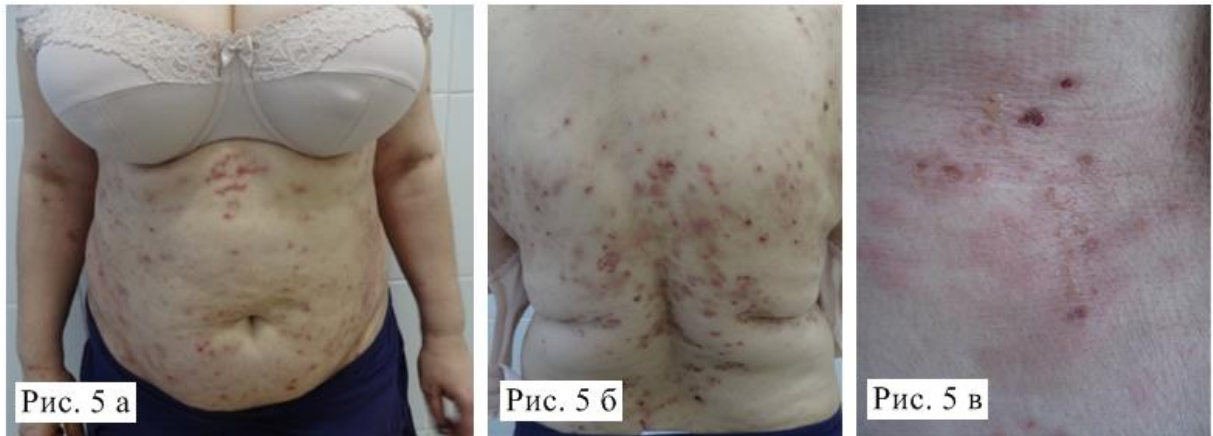


Рисунок 5а-в — До лечения: распространенные высыпания на туловище

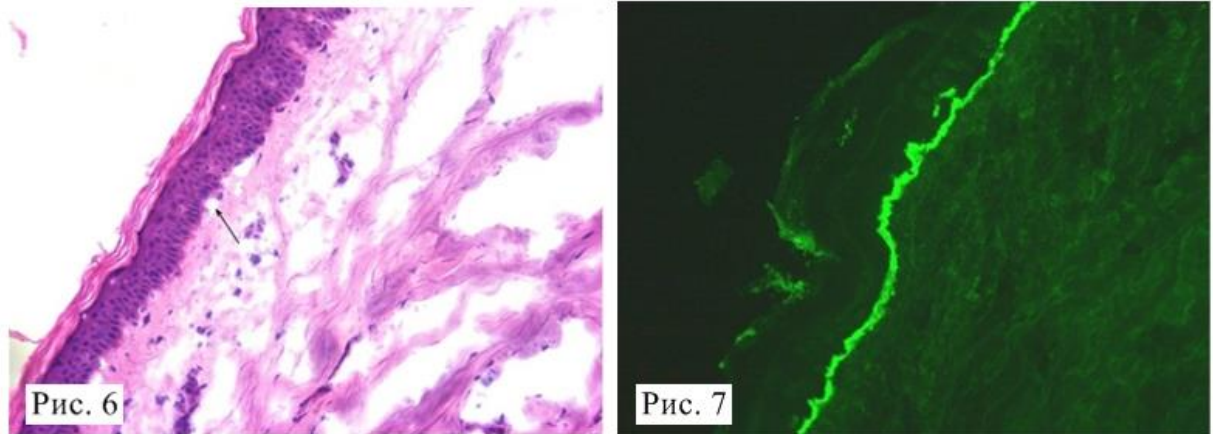


Рисунок 6 — Гистологическое исследование: формирующийся субэпидермальный пузырь.

Рисунок 7 — Прямая РИФ: линейная фиксация IgA в зоне базальной мембраны.

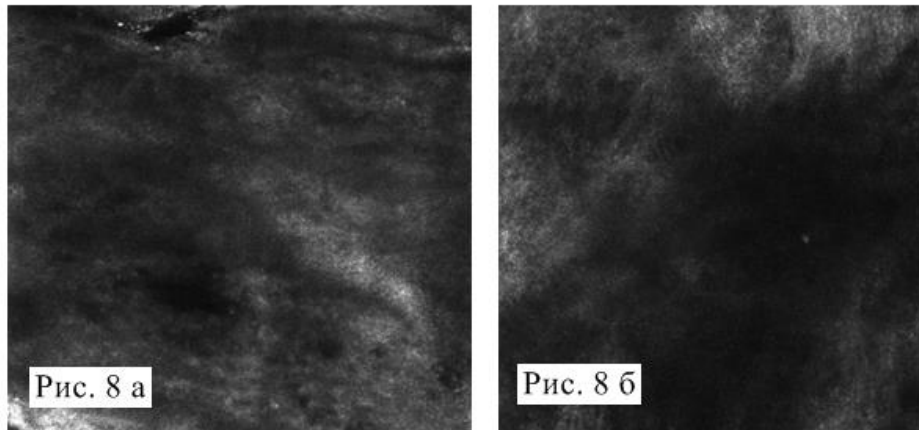


Рисунок 8 — Конфокальная микроскопия: *а* – выраженный дермальный инфильтрат; *б* – субэпидермальный пузырь.

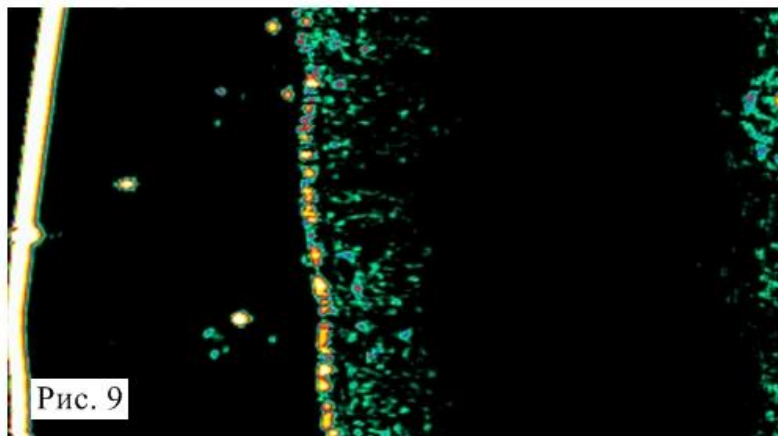


Рис. 9. Ультразвуковое исследование: диффузное снижение акустической плотности дермы, а также локальное выраженное снижение эхогенности на ограниченном участке, соответствующем субэпидермальной зоне.

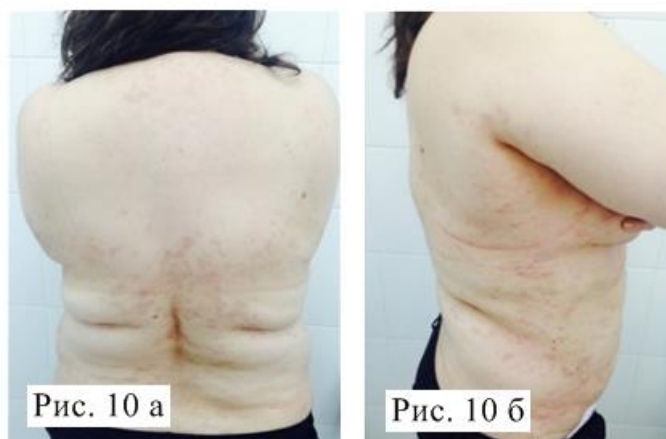


Рис. 10 а, б. Клиническая картина после лечения: регресс высыпаний на спине и боковой поверхности туловища.

3. Буллезный пемфигоид Лёвера (1)

Пациентка, 74 года, заметила появление зудящих красных пятнистых высыпаний через 2 дня после удаления лазером папиллом на шее. Появление данных элементов пациентка связывает с послеоперационной обработкой кожи раствором перманганата калия. После прекращения применения раствора высыпания продолжали распространяться, в области высыпаний сохранялся кожный зуд. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, состояние было расценено как аллергический контактный дерматит. Проводилось лечение местными глюкокортикостероидными средствами, практически без эффекта. Через несколько недель пациентка обратилась к терапевту с жалобами на выраженную слабость, головную боль, симптомы бронхита. По рекомендации терапевта был начат курс системной антибиотикотерапии (препарат группы пенициллинов), на фоне приема препарата кожный процесс стал активно прогрессировать, высыпания продолжали распространяться по большей площади кожного покрова. Пациентка повторно обратилась к дерматологу, однократно была выполнена инъекция глюкокортикостероидного препарата (1,0 мл), также были назначены местные ГКС, антисептические средства. Однако сохранялся зуд и продолжали появляться свежие высыпания. Через несколько дней пациентка

отметила появление пузырей на коже шеи справа, с последующим распространением высыпаний на кожу груди и рук. Был назначен дексаметазон 8 мг в/м. Рекомендована госпитализация в стационар; пациентка находилась на лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «пузырчатка неуточненная». Проведена терапия дексаметазоном 8 мг в/в капельно (на 100,0 мл физраствора), антигистаминными препаратами — без эффекта. Пациентка была консультирована дерматологом, был поставлен диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга? пузырьчатка?». Рекомендовано лечение в дерматологическом стационаре. Пациентка была переведена в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении: жалобы на зудящие высыпания на туловище и верхних конечностях. При осмотре: высыпания представлены различными морфологическими элементами, преимущественно немногочисленными эрозиями на месте вскрывшихся пузырей, некоторые из них покрыты серозными корочками, видны единичные пузыри (Рисунок 11) с напряженной и ненапряженной крышкой, размером 0,2–0,5 см, содержащие серозный экссудат, располагаются как на эритематозном фоне, так и на непораженной коже. Симптом Никольского отрицательный. Кроме того, отмечаются единичные узелковые высыпания, небольшие участки поствоспалительной гиперпигментации. Слизистые без особенностей.

При поступлении пациентке было выполнено УД и КЛСМ. Результаты УД: субэпидермальная полость с четкими границами, значительное снижение эхогенности дермы. КЛСМ: выявлено субэпидермальное расположение пузырей, отсутствие в них скопления клеток, умеренная инфильтрация и расширенные сосуды дермы (Рисунок 14 а, б). Указанные данные позволили предположить предварительный диагноз — буллезный пемфигоид Левера. Пациентке были проведены стандартные исследования: цитологическое (в мазках-отпечатках со дна эрозий акантолитические клетки обнаружены не были), гистологическое и иммуногистохимическое. Гистологическое

закключение: участок отслойки эпидермиса, несколько участков формирования субэпидермальных микропузырей; инфильтрация в верхней части дермы выявлена воспалительная (Рисунок 12). ИГХ: (Рисунок 13) в верхних отделах дермы обнаружено значительное количество IgG в виде диффузных отложений, в зоне базальной мембраны — участки тонкой линейной фиксации IgG, линейная фиксация C3 фрагмента комплемента, IgA — незначительное количество в дерме. Подтвержден предварительный диагноз «буллезный пемфигоид Левера». Назначена глюкокортикостероидная терапия: преднизолон перорально 60 мг/сут (12 таб/сут) с дальнейшим снижением дозы до 50 мг/сут после регресса высыпаний; а также корригирующая терапия в соответствии с сопутствующими заболеваниями. Достигнут положительный эффект в виде полной эпителизации эрозий, отсутствия зуда и новых элементов сыпи.



Рис. 11

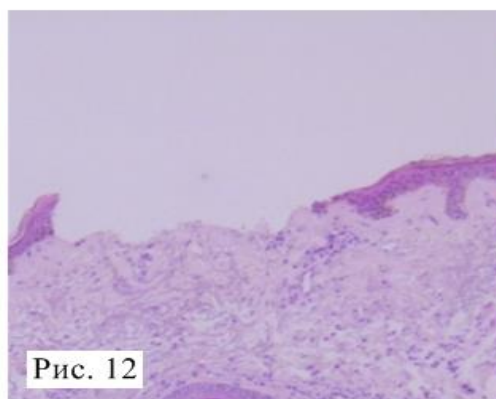


Рис. 12

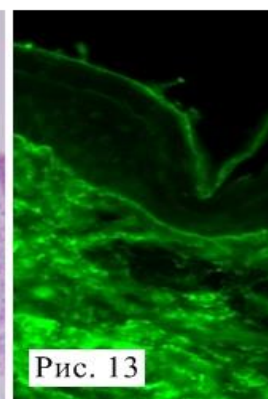


Рис. 13

Рисунок 11 — До лечения: буллезные высыпания на предплечье.

Рисунок 12 — Гистологическое исследование: участок полной отслойки эпидермиса, несколько очагов формирования субэпидермальных микропузырей; в верхней части дермы — воспалительная инфильтрация.

Рисунок — 13. Иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ): в дерме значительное количество IgG в виде диффузных отложений, участки тонкой линейной фиксации IgG в зоне базальной мембраны .

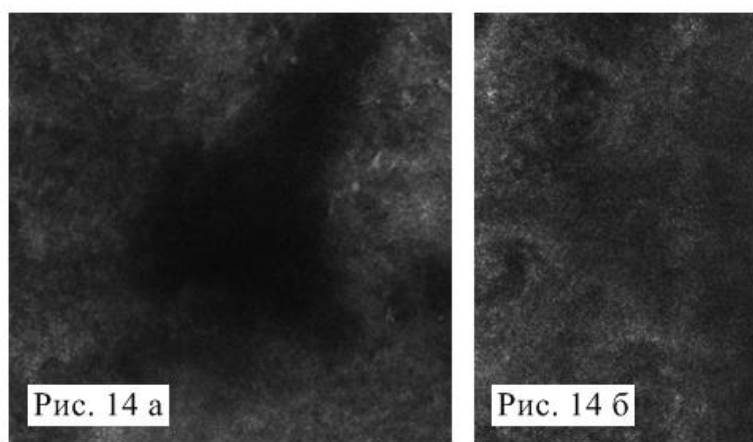


Рисунок 14 — Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: а — виден формирующийся субэпидермальный пузырь, скопления клеток в полости пузыря отсутствуют; б — расширение сосудов сосочков дермы, умеренный периваскулярный инфильтрат.

4. Буллезный пемфигоид Левера (2)

Пациентка, 76 лет, считает себя больной в течение нескольких последних лет. Несколько лет назад впервые обнаружила высыпания на коже конечностей, ягодиц, груди, ушных раковин, сопровождающиеся зудом и болезненностью (в виде «красных пятен» и «бугорков» — со слов пациентки). Обратилась к дерматологу по месту жительства. Диагноз и проведенную терапию не помнит, медицинская документация не сохранилась. Эффект от лечения был незначительный, в дальнейшем при обострениях пациентка самостоятельно применяла топические глюкокортикостероиды с хорошим положительным эффектом в виде практически полного регресса высыпаний. Обострения процесса наблюдались с частотой 1–2 раза в год. Появление единичных пузырей на коже груди и ягодиц впервые заметила три года назад, беспокоил выраженный зуд. Обратилась к дерматологу, был поставлен диагноз «генерализованный зуд», рекомендовано: антигистаминные препараты,

местная терапия. Эффект от лечения умеренный, в виде уменьшения интенсивности зуда в области элементов, частичного регресса высыпаний. В течение следующих 3 лет новые единичные элементы периодически продолжали появляться, обострения были примерно 2 раза в год, пациентка лечилась самостоятельно местными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. В августе 2014 года появились новые распространенные высыпания на коже предплечий и голеней, сопровождающиеся интенсивным зудом, в связи с чем пациентка обратилась в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Была рекомендована госпитализация в стационар для уточнения диагноза и проведения лечения.

При поступлении: высыпания расположены преимущественно на коже передней поверхности голеней, в области ягодиц, на предплечьях (Рисунок 15 а, б); представлены единичными пузырьными элементами диаметром от 0,3 до 1,0 см, с дряблой и плотной покрывкой и серозным содержимым, расположены на неизменной коже и на эритематозном фоне, также наблюдаются папулы розово-красного цвета размером до 0,5 см, покрытые серозно-геморрагическими корочками. Симптом Никольского отрицательный. На коже головы – единичные эрозии в стадии эпителизации. На слизистой полости рта на деснах 2 эрозии диаметром до 0,4 см. Волосы и ногти не поражены.

Пациентке была выполнена конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: расположение пузырей — субэпидермальное, клеточные элементы в полости пузырей не обнаружены, наблюдается выраженная периваскулярная инфильтрация и отечность дермы; предположительный диагноз — буллезный пемфигOID Лёвёра (Рисунок 18 а, б). При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий акантолитические клетки не обнаружены. Гистологическое исследование: виден участок отслойки эпидермиса, умеренная инфильтрация верхней части дермы (Рисунок 16). Иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ):

видна линейная фиксация иммуноглобулина в зоне базальной мембраны (рис. 17). Согласно полученным результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, предварительный диагноз «буллезный пемфигоид Лёвёра» был подтвержден.

В связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также в связи с тем, что кожный процесс не носит распространенный характер, было принято решение о назначении местной терапии: местные комбинированные ГКС-препараты, местные антибактериальные препараты. Эффект от назначенной местной терапии был положительным, но недостаточным, наблюдались новые высыпания. В связи с этим было рекомендовано назначение дапсона 150 мг/сут в течение 6 дней, однако у пациентки по результатам общего анализа крови была выявлена анемия (умеренная), поэтому назначение дапсона было отменено; была выполнена инъекция ГКС 2,0 мл в/м №1 под контролем артериального давления и уровня глюкозы. Пациентка перенесла лечение хорошо, была выписана с полным регрессом высыпаний, новых элементов нет, слизистые чистые, зуд купирован.

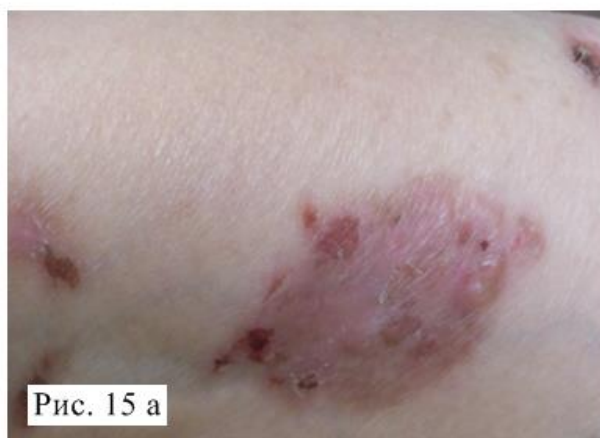


Рисунок — Высыпания на предплечье, б. высыпания на бедре.

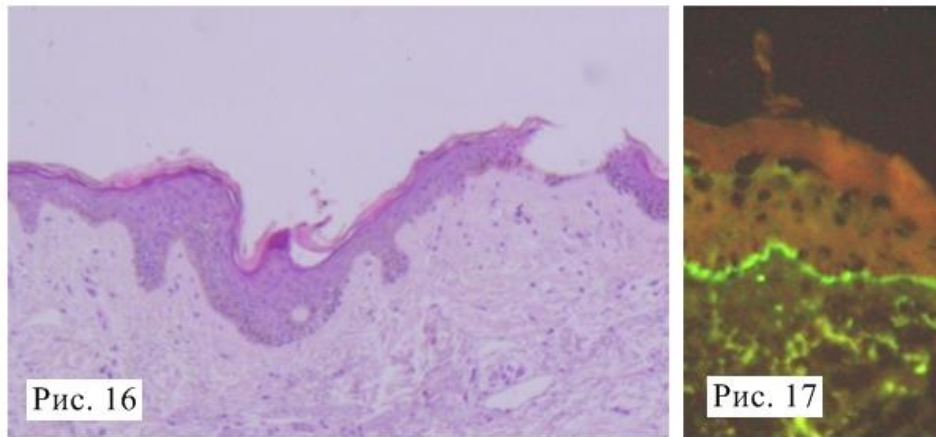


Рис. 16. Гистологическое исследование. Виден участок отслойки эпидермиса, умеренная инфильтрация верхней части дермы.

Рис. 17. Иммуногистохимическое исследование (прямая РИФ). Видна линейная фиксация IgG в зоне базальной мембраны.

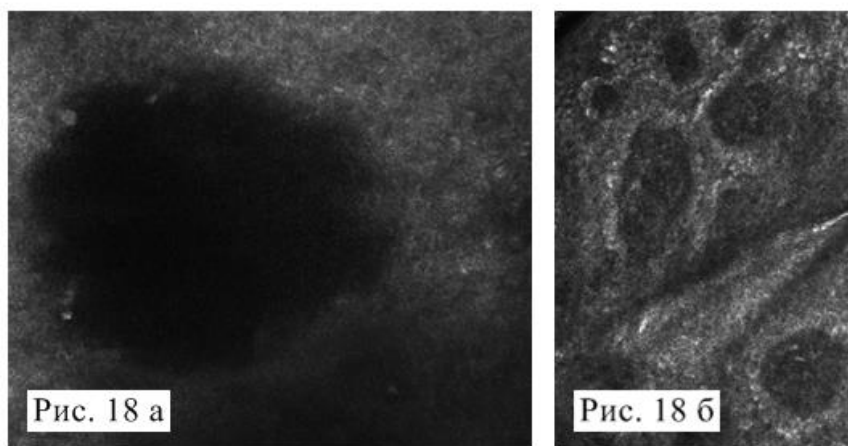


Рисунок 18 а, б — Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. а — виден субэпидермальный пузырь, скопления клеток в полости пузыря отсутствуют; б — выраженная инфильтрация дермы, сосуды дермы расширены.