

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АЛИЕВ А.Ш.

ПУЗЫРНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Область знаний:	900 000	Здравоохранение и социальное обеспечение
Область образования:	910 000	Здравоохранение
Направление подготовки:	60910200	Лечебное дело
Специальность:	5A510108	Дерматовенерология

ТАШКЕНТ – 2026

Алиев А.Ш.

**ПУЗЫРНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

**Учебное пособие
по дисциплине дерматовенерология**

ТАШКЕНТ – 2026

УДК: 616.5-002.828-07-08

Учебное пособие «Пузырные дерматозы: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии» предназначено для магистров и клинических ординаторов, обучающихся по специальности «Дерматовенерология»: - Ташкент: ТГМУ - 2026.

Составители:

Алиев А.Ш. - Ташкентский государственный медицинский университет, старший преподаватель 1-кафедры дерматовенерологии и косметологии, PhD;

Рецензенты:

1. Мухамедов Б.И. – Ташкентский государственный медицинский университет, доцент 2-кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук

2. Юсупова Ш.А. – Ургенчский государственный медицинский институт, доцент, кафедры внутренних болезней и дерматовенерологии, PhD;

Учебное пособие «Пузырные дерматозы: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии» предназначено для магистров, клинических ординаторов и врачей-дерматовенерологов. В издании систематизированы современные представления об анатомо-гистологических основах пузыреобразования, иммунопатогенезе акантолитических и субэпидермальных дерматозов, классификации аутоиммунных, наследственных, инфекционных и токсико-аллергических форм. Подробно рассмотрены клинические особенности, методы лабораторной и иммуноморфологической диагностики (ПИФ, ИФА), а также современные принципы терапии, включая глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные и биологические препараты. Пособие ориентировано на формирование клинического мышления и алгоритмического подхода к диагностике и лечению пузырных дерматозов в практической деятельности врача.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АПБД — аутоиммунные пузырьные дерматозы
BP180 (BPAG2) — коллаген XVII типа, антиген буллёзного пемфигоида
BP230 (BPAG1) — внутриклеточный белок гемидесмосом
C3 — компонент комплемента 3
CADR — cutaneous adverse drug reactions (лекарственные кожные реакции)
DEJ — dermoepidermal junction (дермоэпидермальное соединение)
DSG1 — десмоглеин 1
DSG3 — десмоглеин 3
DSC1–3 — десмоколлины 1–3
ELISA (ИФА) — иммуноферментный анализ
Fc α — рецептор к Fc-фрагменту IgA
FDE — фиксированная лекарственная эритема
ГКС — глюкокортикостероиды
HLA — human leukocyte antigen (главный комплекс гистосовместимости)
IgA — иммуноглобулин класса A
IgG — иммуноглобулин класса G
IL — интерлейкин
ИПП — ингибиторы протонной помпы
MAPK — mitogen-activated protein kinase
MPE — макуло-папулёзная лекарственная сыпь
NC16A — иммунодоминантный домен коллагена XVII
ПИФ — прямая иммунофлуоресценция
SCAR — severe cutaneous adverse reactions
SJS — синдром Стивенса–Джонсона
TEN — токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
Tfh — T-фолликулярные хелперы
Th1 / Th2 — Т-хелперы 1 и 2 типа
TNF- α — фактор некроза опухоли α
TPMT — тиопурин-метилтрансфераза

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	7
Глава 1. Анатомо-гистологические основы пузырных дерматозов.	8
1.1. Межклеточные контакты эпидермиса	8
1.2. Современные аспекты этиологии и патогенеза акне	11
1.3. Гемидесмосомы: строение и клиническое значение	13
Глава 2. Классификация пузырных дерматозов	15
2.1. Классификация пузырных дерматозов по уровню расщепления кожи	15
2.2. Классификация пузырных дерматозов по патогенетическому принципу	16
2.3. Классификация пузырных дерматозов по клинико- морфологическому принципу	17
Глава 3. Акантолитические (внутриэпидермальные) аутоиммунные пузырные дерматозы (пемфигусы).....	18
3.1. Общая характеристика и место в классификации	18
3.2. Этиология и предрасполагающие факторы	18
3.3. Иммунопатогенез пемфигусов	18
3.4. Клинико-морфологические формы пемфигуса	19
3.5. Диагностика	23
3.6. Принципы лечения	25
Глава 4. Субэпидермальные аутоиммунные пузырные дерматозы (пемфигоиды).....	34
4.1. Общие патогенетические механизмы	34
4.2. Антигены дермо-эпидермального соединения и их клиническое значение	34
4.3. Буллезный пемфигоид	35
4.4. Гестационный пемфигоид (Pemphigoid gestationis).....	43

4.5. Буллезный пемфигоид	35
4.6. Гестационный пемфигоид (Pemphigoid gestationis).....	43
4.7. Слизисто-доминантный (рубцующий) пемфигоид ((Mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid)).....	47
4.8. Сравнительная характеристика субэпидермальных аутоиммунных пузырных дерматозов.....	51
Глава 5. Иммунокомплексные пузырные дерматозы	63
5.1. Общая характеристика иммунокомплексных поражений кожи...	63
5.2. Герпетиформный дерматит Дюринга.....	63
5.3. Герпетиформные высыпания при паранеопластических процессах.....	74
5.4. Буллёзная форма системной красной волчанки ((bullous systemic lupus erythematosus, BSLE).....	75
Глава 6. Наследственные пузырные дерматозы.....	80
6.1. Врождённый пузырный эпидермолиз.....	80
6.2. Болезнь Хейли–Хейли.....	91
6.3. Болезнь Дарье (акантолитический дискератоз с возможным пузырным компонентом).....	96
Глава 7. Инфекционные пузырные поражения кожи.....	105
7.1. Вирусные пузырные поражения кожи.....	105
7.2. Бактериальные пузырные поражения кожи.....	111
Глава 8. Иммунно-опосредованные и токсико-аллергические пузырные поражения.....	116
8.1. Апоптоз: понятие и основные механизмы.....	117
8.2. Многоформная экссудативная эритема.....	118
8.3. Лекарственные кожные реакции (Drug eruptions).....	122
8.4. Синдром Стивенса–Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN).....	128

Введение

Пузырные дерматозы представляют собой одну из наиболее сложных и клинически разнородных групп заболеваний кожи и слизистых оболочек. Несмотря на общность ведущего морфологического элемента — пузыря или пузырька, — данные состояния существенно различаются по уровню расслоения кожи, патогенетическим механизмам, иммунологическим особенностям, прогнозу и терапевтической тактике. Объединение их исключительно по клиническому признаку пузыреобразования не отражает глубины и многообразия лежащих в основе процессов.

Современные представления о патогенезе позволили чётко разграничить акантолитические (внутриэпидермальные), субэпидермальные, иммунокомплексные, наследственные, инфекционные и токсико-аллергические формы пузырных поражений кожи. Эти группы принципиально различаются по уровню повреждения кожных структур и механизмам формирования пузыря, что определяет особенности диагностики и лечения. Вместе с тем в практической деятельности врача именно наличие пузырных элементов нередко является первым и объединяющим клиническим ориентиром.

Настоящее учебное пособие построено на принципе систематизации пузырных дерматозов по патогенетическому и морфологическому признакам при сохранении клинической целостности данной группы заболеваний. Мы стремились представить материал таким образом, чтобы продемонстрировать как различия в механизмах развития пузыря, так и общность клинических проявлений, требующих алгоритмического подхода к диагностике и терапии. Особое внимание уделено анатомо-гистологическим основам пузыреобразования, иммунопатогенезу, современным методам лабораторной верификации и принципам рациональной терапии.

Таким образом, объединяя разнородные по патогенезу заболевания в рамках общей клинической проблемы пузырных поражений кожи, пособие направлено на формирование у обучающихся системного клинического мышления и понимания логики диагностического поиска при данной группе дерматозов.

Глава 1. Анатомо-гистологические основы пузырных дерматозов

Пузырные дерматозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежит нарушение межклеточных и дермоэпидермальных контактов кожи. Понимание ультраструктуры эпидермиса и дермоэпидермального соединения является ключевым для интерпретации клинической картины, морфологических изменений и данных прямой иммунофлуоресценции.

1.1. Межклеточные контакты эпидермиса

1.1.1. Десмосомы: строение и функциональная организация

Десмосомы — это специализированные межклеточные адгезивные структуры эпидермиса, обеспечивающие прочное механическое сцепление кератиноцитов между собой и устойчивость кожи к растяжению и сдвигу. Они соединяют цитоскелет (кератиновые промежуточные филаменты) соседних клеток и играют ключевую роль в поддержании целостности эпидермиса.

Структурно десмосома состоит из трансмембранных белков, внутриклеточной плотной пластинки и кератиновых филаментов, формируя единый механически устойчивый комплекс [Stanley, 1989].

Десмосомы являются сложными межклеточными адгезивными структурами, состоящими из трансмембранных адгезивных молекул, внутриклеточных адаптерных и якорных белков, а также элементов цитоскелета кератиноцитов. Их пространственная организация и взаиморасположение основных компонентов представлены на рис. 1.1.

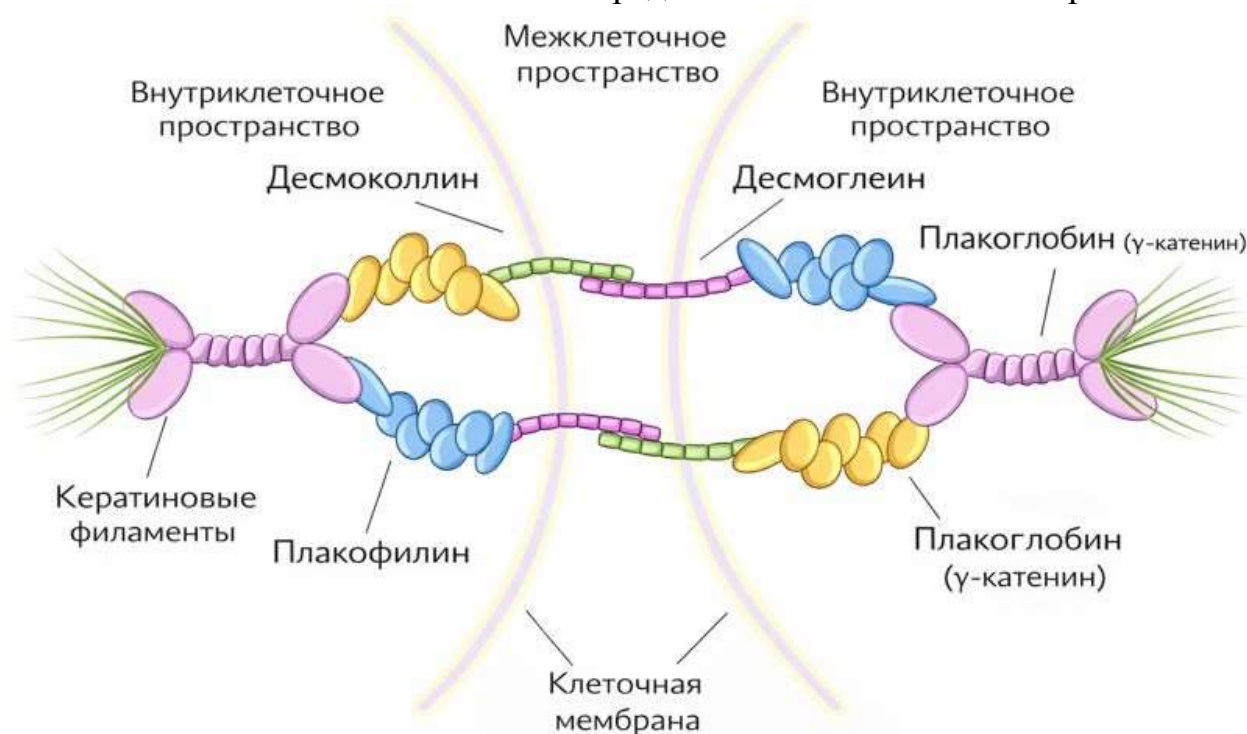


Рис. 1.1. Строение десмосомы в эпидермисе. Схема иллюстрирует организацию десмосомы — специализированного межклеточного адгезивного комплекса,

обеспечивающего прочное сцепление кератиноцитов. Трансмембранные адгезивные белки десмоглеин и десмоколлин формируют межклеточные контакты в межклеточном пространстве. Со стороны внутриклеточного пространства они связаны с десмосомальной плотной пластинкой, представленной плакоглобином (γ -катенином) и плакофилином, которые обеспечивают прикрепление кератиновых промежуточных филаментов цитоскелета. Такая организация десмосомы определяет механическую прочность эпидермиса и устойчивость кожи к растяжению и сдвигу.

Ключевыми трансмембранными компонентами десмосомы являются десмоглеины (Desmogleins, DSG) — кальций-зависимые адгезивные молекулы семейства кадгеринов. В эпидермисе экспрессия различных изоформ десмоглеинов носит слоеспецифичный характер: DSG1 преимущественно экспрессируется в верхних слоях эпидермиса, тогда как DSG3 — в нижних слоях эпидермиса и слизистых оболочках [Amagai, 2012]. Десмоглеины обеспечивают контакт «клетка–клетка» и прочное сцепление мембран соседних кератиноцитов. Их адгезивная функция напрямую зависит от концентрации ионов кальция во внеклеточной среде [Waschke, 2008].

Десмоглеины и десмоколлины совместно формируют кальций-зависимый межклеточный адгезивный комплекс, обеспечивающий прочность десмосомальных контактов между кератиноцитами [Amagai, 2012; Waschke, 2008]. Нарушение их структуры или функции приводит к утрате межклеточной адгезии и развитию акантолиза [Stanley, 1989].

Со стороны внутриклеточного пространства трансмембранные компоненты десмосомы связаны с плотной внутриклеточной пластинкой при участии плакоглобина (γ -катенина) — адаптерного белка, обеспечивающего связь адгезивных молекул с внутриклеточными структурами и участвующего в механосигналинге [Waschke, 2008]. В состав десмосомальной бляшки также входит плакофилин, который стабилизирует десмосомальный комплекс и усиливает межклеточную адгезию [Stanley, 1989; Waschke, 2008].

Центральным якорным элементом десмосомы является десмоплакин, обеспечивающий прикрепление кератиновых промежуточных филаментов к десмосомальной бляшке (рис. 1.1). Благодаря этому осуществляется передача механической нагрузки от межклеточных контактов на цитоскелет кератиноцитов и её равномерное распределение внутри клетки и между соседними клетками эпидермиса.

Кератиновые промежуточные филаменты завершают структурную организацию десмосомального комплекса, формируя механический каркас кератиноцита и обеспечивая устойчивость эпидермиса к растяжению и сдвигу.

Роль кальциевого гомеостаза в функционировании десмосом

Формирование и стабильность десмосомального аппарата эпидермиса тесно связаны с кальциевым гомеостазом. Ионы кальция являются необходимым фактором для активации кадгерин-опосредованной адгезии, поддержания конформационной стабильности десмоглеинов и десмоколлинов, а также для сборки десмосомальных комплексов.

Регуляция внутриклеточной концентрации кальция в кератиноцитах осуществляется с участием кальциевых насосов и каналов эндоплазматического

ретикулума, обеспечивающих баланс между внутриклеточными депо и цитозолем. Нарушение кальциевого обмена приводит к дестабилизации десмосом, снижению прочности межклеточных контактов и развитию акантолиза даже при отсутствии аутоиммунного повреждения.

Данный механизм имеет принципиальное значение для понимания патогенеза наследственных акантолитических дерматозов, в частности болезни Хейли–Хейли, при которой первичное нарушение кальциевого гомеостаза кератиноцитов приводит к вторичному дефекту десмосомального аппарата [Waschke, 2008].

1.1.2. Корнеодесмосомы: строение и клиничко-патогенетическое значение

Корнеодесмосомы представляют собой специализированные межклеточные контакты, локализованные исключительно в роговом слое эпидермиса. Они являются модифицированными десмосомами и обеспечивают временную адгезию между корнеоцитами, необходимую для поддержания целостности рогового слоя и контролируемой десквамации.

В процессе терминальной дифференцировки кератиноцитов структура корнеодесмосом претерпевает значительные изменения. В их составе отсутствуют внутриклеточные компоненты классической десмосомальной бляшки, включая десмоплакин, плакоглобин и плакофилин, а также кератиновые промежуточные филаменты, что отражает утрату цитоскелетной организации в корнеоцитах. Основными адгезивными компонентами корнеодесмосом остаются модифицированные трансмембранные белки, преимущественно десмоглеин 1 (DSG1) и десмоколлин 1 (DSC1).

Ключевую роль в регуляции стабильности корнеодесмосом играет липидный матрикс рогового слоя, представленный в основном церамидами, холестерином и свободными жирными кислотами. Корнеодесмосомы встроены в межклеточные липидные ламеллы, и их расщепление функционально связано с ремоделированием липидного окружения корнеоцитов [Elias, 2005].

Разрушение корнеодесмосом является строго регулируемым процессом и осуществляется посредством протеолитического расщепления адгезивных белков. Важную роль в этом процессе играет холестеринсульфат, концентрация которого влияет на активность эпидермальных сериновых протеаз. Количество холестеринсульфата в роговом слое регулируется ферментом холестеринсульфатазой (steroid sulfatase), обеспечивающей его деградацию [Elias, 2005; Rawlings, 2006].

Снижение активности холестеринсульфатазы приводит к накоплению холестеринсульфата, повышенной стабильности корнеодесмосом и замедлению десквамации, тогда как усиленное расщепление корнеодесмосом сопровождается снижением межкорнеоцитарной адгезии и формированием поверхностных пузырей и эрозий [Rawlings, 2006]. Данный механизм имеет важное значение для понимания патогенеза поверхностных пузырных дерматозов и состояний, сопровождающихся нарушением барьерной функции кожи.

Таким образом, корнеодесмосомы представляют собой динамические структуры, стабильность которых определяется взаимодействием адгезивных белков, липидного матрикса рогового слоя и ферментативной регуляции, включая активность холестеринсульфатазы. Нарушение этих процессов лежит в основе поверхностных форм расслоения эпидермиса и должно учитываться при дифференциальной диагностике пузырных дерматозов [Elias, 2005; Rawlings, 2006].

1.2. Общая организация дермоэпидермального соединения

Дермоэпидермальное соединение (*dermoepidermal junction, DEJ*) представляет собой специализированную структурно-функциональную зону, обеспечивающую прочную связь между эпидермисом и дермой, а также участвующую в регуляции клеточной адгезии, дифференцировки кератиноцитов и механической устойчивости кожи [Stanley, 1989]. Схематическое строение дермоэпидермального соединения и ключевых адгезивных комплексов представлено на рис. 1.2.

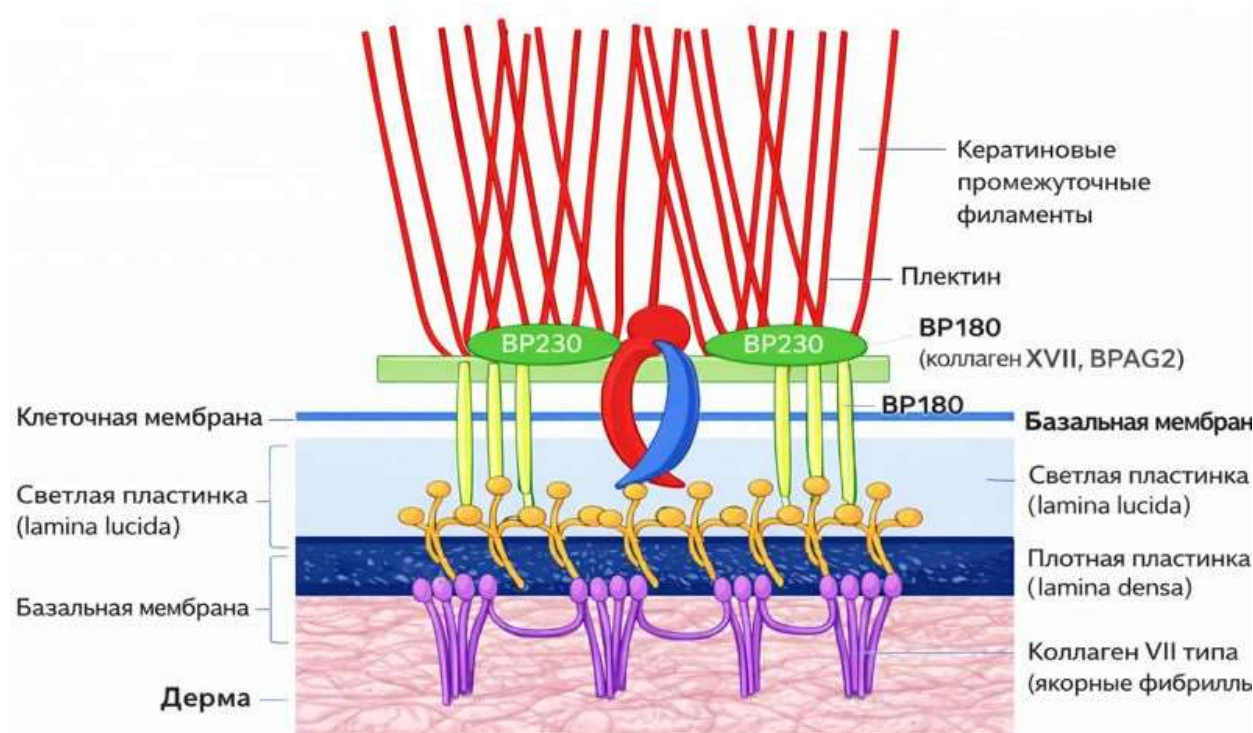


Рис. 1.2. Дермоэпидермальное соединение и строение гемидесмосомы. Схема иллюстрирует прикрепление базальных кератиноцитов к базальной мембране посредством гемидесмосомального комплекса. Кератиновые промежуточные филаменты связаны с гемидесмосомой через внутриклеточные якорные белки BP230 (BPAG1) и плектин. Трансмембранные компоненты представлены интегрином $\alpha\beta_4$ и коллагеном XVII (BP180, BPAG2), локализованным в области светлой пластинки (*lamina lucida*). Базальная мембрана включает светлую и плотную пластинки (*lamina lucida* и *lamina densa*); связь с подлежащей дермой осуществляется посредством якорных фибрилл, образованных коллагеном VII типа.

DEJ выполняет не только механическую, но и барьерную и сигнальную функции, являясь ключевой анатомической областью, вовлечённой в патогенез субэпидермальных пузырных дерматозов [Borradori, 2001]. Как показано на рис. 1.2, связь эпидермиса с дермой обеспечивается системой специализированных белков и внеклеточного матрикса, формирующих непрерывный адгезивный континуум.

Структурно дермоэпидермальное соединение включает несколько последовательно организованных компонентов: базальные кератиноциты, базальную мембрану и подлежащие структуры дермы. На ультраструктурном уровне в составе DEJ выделяют светлую пластинку (*lamina lucida*), плотную пластинку (*lamina densa*) и субламинарную зону, содержащую якорные фибриллы, связывающие базальную мембрану с дермой [Stanley, 1989; Waschke, 2008], что наглядно отражено на рис. 1.2.

Базальная мембрана является центральным элементом DEJ и служит анатомической и функциональной границей между эпидермисом и дермой. Она представлена высокоорганизованной сетью молекул внеклеточного матрикса, включающей ламинин-332, нидоген, перлекан, а также коллагены IV и VII типов. Эти структуры обеспечивают опору для базальных кератиноцитов и формируют основу для прикрепления эпидермиса к дерме (рис. 3.1) [Borradori, 2001].

Связь базальных кератиноцитов с базальной мембраной осуществляется посредством специализированных адгезивных комплексов — гемидесмосом. Как видно на рис.1.2, гемидесмосомы включают внутриклеточные якорные белки (BP230, плектин), трансмембранные компоненты (интегрин $\alpha 6 \beta 4$, коллаген XVII/BP180) и внеклеточные лиганды базальной мембраны. Эти структуры принципиально отличаются от десмосом и обеспечивают прочное прикрепление эпидермиса к внеклеточному матриксу дермы, предотвращая расслоение кожи на уровне DEJ [Stanley, 1989; Waschke, 2008].

С клинической точки зрения дермоэпидермальное соединение является основной мишенью при субэпидермальных пузырных дерматозах. Повреждение компонентов DEJ приводит к формированию плотных субэпидермальных пузырей, характерных для буллёзного пемфигоида и родственных заболеваний. Уровень расслоения кожи и локализация иммунных депозитов в зоне DEJ имеют принципиальное значение для морфологической и иммунофлуоресцентной диагностики (рис. 1.2) [Stanley, 1989].

Таким образом, дермоэпидермальное соединение представляет собой высокоспециализированную анатомо-функциональную зону, нарушение структурной целостности которой лежит в основе развития субэпидермальных пузырных дерматозов и определяет особенности их клинического течения и диагностических критериев [Borradori, 2001; Waschke, 2008].

1.3. Гемидесмосомы: строение и клиническое значение

Гемидесмосомы представляют собой специализированные адгезивные комплексы, обеспечивающие прочное прикрепление базальных кератиноцитов эпидермиса к базальной мембране и подлежащим структурам дермы. В отличие от десмосом, участвующих в межклеточной адгезии, гемидесмосомы

опосредуют связь цитоскелета кератиноцита с внеклеточным матриксом и играют ключевую роль в поддержании механической устойчивости кожи [Borradori, 2015; Walko, 2015].

Строение гемидесмосомы и её пространственная организация в составе дермоэпидермального соединения представлены на рис. 1.3.. Внутриклеточно кератиновые промежуточные филаменты прикрепляются к гемидесмосомальному комплексу посредством якорных белков BP230 (BPAG1) и плектина, формирующих внутреннюю и наружную плотные пластинки. Эти структуры обеспечивают передачу механической нагрузки от цитоскелета базального кератиноцита к базальной мембране [Walko, 2015].

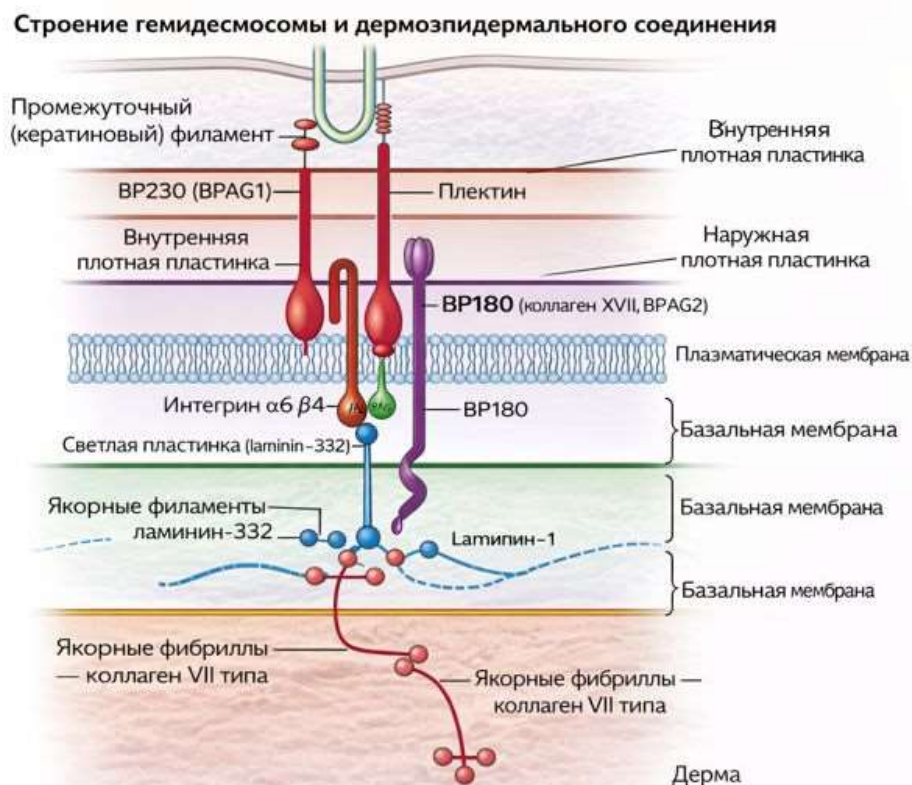


Рис. 1.3. Строение гемидесмосомы. Схема демонстрирует прикрепление базальных кератиноцитов к базальной мембране посредством гемидесмосомального комплекса. Кератиновые промежуточные филаменты связаны с гемидесмосомой через BP230 и плектин; трансмембранные компоненты представлены интегрином $\alpha 6 \beta 4$ и коллагеном XVII (BP180). Связь с дермой осуществляется через якорные фибриллы, образованные коллагеном VII типа.

Трансмембранные компоненты гемидесмосомы представлены интегрином $\alpha 6 \beta 4$ и коллагеном XVII (BP180, BPAG2). Интегрин $\alpha 6 \beta 4$ обеспечивает прочное взаимодействие клетки с компонентами базальной мембраны, прежде всего с ламинином-332, тогда как экстрацеллюлярный домен коллагена XVII локализуется в области светлой пластинки (lamina lucida) и играет важную роль в стабилизации дермоэпидермального соединения [Borradori, 2015; Schmidt, 2016] (рис. 1.3.).

Базальная мембрана, показанная на схеме, состоит из светлой (lamina lucida) и плотной (lamina densa) пластинок и включает ламинин-332, ламинин-1, нидоген и перлекан. Связь базальной мембраны с подлежащей дермой

осуществляется посредством якорных фибрилл, образованных коллагеном VII типа, которые обеспечивают фиксацию эпидермиса к дермальному матриксу [Has, 2018].

С клинической точки зрения гемидесмосомы являются ключевой мишенью при субэпидермальных пузырьных дерматозах, прежде всего при буллёзном пемфигоиде. Основными аутоантигенами при данном заболевании являются BP180 и BP230, к которым формируются аутоантитела класса IgG. Иммунное повреждение этих структур приводит к нарушению прикрепления базальных кератиноцитов к базальной мембране и формированию плотного субэпидермального пузыря без акантолиза [Schmidt, 2016; Amber, 2018].

При прямой иммунофлуоресценции для буллёзного пемфигоида характерно линейное отложение IgG и/или компонента комплемента C3 вдоль дермоэпидермального соединения, что отражает локализацию иммунного повреждения на уровне гемидесмосомального комплекса (рис. 1.3.) [Kridin, 2021].

Таким образом, гемидесмосомы представляют собой ключевые структурно-функциональные элементы дермоэпидермального соединения, нарушение которых лежит в основе развития субэпидермальных пузырьных дерматозов и определяет особенности их морфологической и иммунофлуоресцентной картины [Borradori, 2015; Has, 2018].

Глава 2. Классификация пузырных дерматозов

Классификация пузырных дерматозов имеет принципиальное значение для клинической практики, поскольку уровень формирования пузыря и патогенетический механизм его образования напрямую определяют клиническое течение заболевания, диагностическую тактику и выбор лечения. Современные подходы к классификации пузырных дерматозов основаны на сочетании морфологического, патогенетического и клинико-морфологического принципов, что отражено в работах отечественных и зарубежных авторов [Kershenovich и соавт., 2014; Hashimoto и соавт., 2023; Бутов и соавт., 2013]

2.1. Классификация пузырных дерматозов по уровню расщепления кожи

Классификация по уровню расщепления кожи является патоморфологически обоснованной и общепринятой. В её основе лежит локализация пузыря относительно слоёв эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Данный подход широко используется в международных классификациях аутоиммунных пузырных дерматозов и национальных руководствах [Kershenovich и соавт., 2014; Schmidt, Zillikens, 2013].

2.1.1. Внутриэпидермальные (акантолитические) пузырные дерматозы

Внутриэпидермальные пузырные дерматозы характеризуются формированием пузыря в пределах эпидермиса вследствие нарушения межклеточной адгезии между кератиноцитами (акантолиза). Основным патогенетическим механизмом является аутоантителное поражение десмосомальных белков, обеспечивающих сцепление эпидермальных клеток.

К данной группе относятся аутоиммунные формы пемфигуса, включая пемфигус вульгарный, пемфигус листовидный, IgA-пемфигус, паранеопластический и вегетирующий пемфигус, а также ряд наследственных и условно акантолитических дерматозов [Kershenovich и соавт., 2014; Hashimoto и соавт., 2023].

Клинически внутриэпидермальные пузыри характеризуются тонкой покрывкой, склонностью к быстрому вскрытию и образованию эрозий, что обуславливает тяжёлое течение и высокий риск вторичных осложнений.

2.1.2. Субэпидермальные пузырные дерматозы

Субэпидермальные пузырные дерматозы характеризуются формированием пузыря ниже эпидермиса, на уровне дермо-эпидермального соединения или глубже. При этом эпидермис отслаивается целиком, без акантолиза, что клинически проявляется образованием напряжённых пузырей.

К данной группе относятся буллёзный пемфигоид, гестационный пемфигоид, слизисто-доминантный (рубцующий) пемфигоид, линейный IgA-дерматоз, приобретённый буллёзный эпидермолиз, а также иммунокомплексные и наследственные формы пузырных дерматозов [Schmidt, Zillikens, 2013; Myers, Culton, 2025].

Глубина поражения дермо-эпидермального соединения определяет риск рубцевания, формирования милиумов и стойких функциональных нарушений.

2.2. Классификация пузырных дерматозов по патогенетическому принципу

Патогенетическая классификация отражает ведущий механизм формирования пузыря и имеет ключевое значение для выбора терапии. В соответствии с данным принципом выделяют следующие группы пузырных дерматозов [Hashimoto и соавт., 2023; Бутов и соавт., 2013].

2.2.1. Аутоиммунные акантолитические пузырные дерматозы

В основе данных заболеваний лежит аутоантительный иммунный ответ против десмосомальных белков эпидермиса, что приводит к акантолизу и формированию внутриэпидермальных пузырей. К данной группе относятся различные клинические формы пемфигуса [Kershenovich и соавт., 2014].

2.2.2. Аутоиммунные субэпидермальные пузырные дерматозы

Для этой группы характерна продукция аутоантител против белков дермо-эпидермального соединения с активацией комплемента и воспалительных клеток. К данной группе относятся пемфигоиды, линейный IgA-дерматоз и приобретённый буллёзный эпидермолиз [Schmidt, Zillikens, 2013; Myers, Culton, 2025].

2.2.3. Иммунокомплексные пузырные дерматозы

Иммунокомплексные пузырные дерматозы обусловлены отложением циркулирующих иммунных комплексов в коже с последующей активацией воспалительного каскада. Классическим представителем данной группы является герпетиформный дерматит Дюринга [Salmi, 2019].

2.2.4. Наследственные пузырные дерматозы

Наследственные пузырные дерматозы развиваются вследствие генетически обусловленных дефектов структурных белков эпидермиса или дермо-эпидермального соединения. Современная классификация этих заболеваний основана на уровне расщепления кожи и типе поражённого белка [Fine и соавт., 2014].

2.2.5. Инфекционные пузырные поражения кожи

Пузырные элементы при инфекционных заболеваниях кожи формируются вторично в результате прямого цитопатического действия вирусов или токсин-опосредованного повреждения межклеточных связей и не относятся к истинным пузырным дерматозам [Бутов и соавт., 2013].

2.2.6. Токсико-аллергические пузырные синдромы

Данная группа включает состояния, при которых поражение кожи обусловлено лекарственно-индуцированным или химическим воздействием, реализующимся через иммунно-опосредованный апоптоз кератиноцитов, а формирование пузырей носит вторичный характер [Kershenovich и соавт., 2014].

2.3. Классификация пузырных дерматозов по клинико-морфологическому принципу

В практическом здравоохранении и образовательных программах также используется клинико-морфологический подход, который объединяет

клинические проявления и этиопатогенетические особенности заболеваний. В рамках данного подхода выделяют аутоиммунные, наследственные, инфекционные и токсико-аллергические пузырьные дерматозы [Кубанов и соавт., 2016; Бутов и соавт., 2013].

Данный классификационный подход удобен для клинического мышления и позволяет быстро определить диагностическую и лечебную тактику.

Глава 3. Акантолитические (внутриэпидермальные) аутоиммунные пузырьные дерматозы (пемфигусы)

3.1. Общая характеристика и место в классификации

Акантолитические аутоиммунные пузырьные дерматозы (пемфигусы) представляют собой группу хронических аутоиммунных заболеваний кожи и слизистых оболочек, характеризующихся образованием внутриэпидермальных пузырей вследствие нарушения межклеточной адгезии кератиноцитов. Центральным морфологическим феноменом данной группы заболеваний является акантолиз — утрата сцепления между эпидермальными клетками при сохранности дермо-эпидермального соединения.

Согласно современной классификации аутоиммунных пузырьных дерматозов, пемфигусы относятся к внутриэпидермальным формам и противопоставляются субэпидермальным буллёзным дерматозам (пемфигоидам), что имеет принципиальное значение для диагностики, прогноза и выбора терапии (Kershenovich и соавт.; Hashimoto и соавт.).

3.2. Этиология и предрасполагающие факторы

Этиология пемфигусов является многофакторной. В основе заболевания лежит генетически детерминированная предрасположенность к аутоиммунным реакциям с последующим воздействием экзогенных и эндогенных триггеров.

К основным предрасполагающим факторам относятся:

- генетические факторы, включая ассоциации с HLA-аллелями (HLA-DRB10402, *HLA-DQB10503*), особенно характерные для пемфигуса вульгарного;
- инфекционные и лекарственные воздействия, способные индуцировать или модулировать аутоиммунный ответ;
- физические и химические факторы, включая ультрафиолетовое излучение;
- онкологические заболевания, играющие ключевую роль в развитии паранеопластического пемфигуса;
- вакцин-ассоциированные иммунные стимулы, что подтверждено описаниями новых случаев пемфигуса после вакцинации против COVID-19 (Corrà и соавт.).

Эти факторы реализуют своё действие на фоне нарушенной иммунной толерантности и способствуют запуску аутоантительного процесса.

3.3. Иммунопатогенез пемфигусов

3.3.1. Целевые антигены и аутоантитела

Ключевым звеном патогенеза является образование аутоантител против десмосомальных белков эпидермиса. Основными антигенами являются:

- десмоглеин-3 (DSG3) — преимущественно экспрессируется в нижних слоях эпидермиса и эпителии слизистых оболочек;
- десмоглеин-1 (DSG1) — преимущественно локализуется в поверхностных слоях эпидермиса;
- десмоколлины (DSC1–3) — особенно значимы при неклассических и IgA-опосредованных формах пемфигуса.

При пемфигусе вульгарном преобладают аутоантитела к DSG3 с возможным вовлечением DSG1, тогда как при пемфигусе листовидном антитела направлены преимущественно против DSG1 (Amagai и соавт.; Stanley).

3.3.2. Роль классов иммуноглобулинов

Основная масса аутоантител при классическом пемфигусе относится к классу IgG, преимущественно подклассу IgG4, что определяет особенности течения заболевания и слабую активацию комплемента.

При IgA-пемфигусе ведущую роль играют антитела класса IgA, взаимодействующие с Fc α -рецепторами нейтрофилов и запускающие нейтрофильное воспаление (Ishii и соавт.).

3.3.3. Молекулярные механизмы акантолиза

В отечественной дерматологической литературе традиционно используется термин «акантолиз», обозначающий утрату межклеточных связей между кератиноцитами с последующим формированием внутриэпидермального расщепления. Следует подчеркнуть, что термины «акантолиз» и «акантолизис» являются синонимичными и отражают одно и то же морфологическое явление. Использование варианта «акантолизис» обусловлено буквальной транслитерацией англоязычного термина *acantholysis* и встречается преимущественно в переводных публикациях и современных источниках. В клинко-морфологическом и патогенетическом контексте оба термина равнозначны. Современные представления указывают, что в основе акантолиза при пемфигусе лежит преимущественно нарушение межклеточной адгезии кератиноцитов вследствие аутоантител к десмоглеинам; однако данный процесс не сводится исключительно к механической блокаде адгезионных молекул, поскольку аутоантитела также инициируют внутриклеточные сигнальные каскады, включая активацию пути p38 MAPK, Src-киназ и нарушения регуляции плакоглобина и актинового цитоскелета. В экспериментальных моделях показано, что ингибирование p38 MAPK предотвращает развитие акантолиза и клинических проявлений пемфигуса (Berkowitz и соавт.).

3.3.4. Клеточные иммунные механизмы

В патогенезе пемфигуса участвует Th2-опосредованный иммунный ответ с продукцией IL-4 и IL-10, способствующий синтезу аутоантител класса IgG4; значимую роль играют также Т-фолликулярные хелперы (Tfh) и IL-21, обеспечивающие созревание и дифференцировку В-клеток, а нарушение функции Т-регуляторных клеток поддерживает персистенцию аутоиммунного процесса и хроническое течение заболевания (Hertl и соавт.).

3.4. Клинко-морфологические формы пемфигуса

К акантолитическим аутоиммунным пузырьным дерматозам (пемфигусам) относятся следующие клинко-морфологические формы: пемфигус вульгарный; пемфигус листовидный; IgA-пемфигус; паранеопластический пемфигус; пемфигус вегетирующий. При этом себорейный пемфигус (*pemphigus erythematosis*, синдром Сенира–Ашера) в современных классификациях рассматривается как клинический вариант листовидного пемфигуса, а не как

самостоятельная форма заболевания (Kershenovich и соавт.; Hashimoto и соавт.; Malik и соавт.; Bologna и соавт.; Hertl).

3.4.1. Пемфигус вульгарный (*Pemphigus vulgaris*)

Пемфигус вульгарный является наиболее частой и клинически тяжёлой формой пемфигуса и характеризуется преимущественным поражением слизистых оболочек и кожи. В 60–80 % случаев заболевание дебютирует с поражения слизистой оболочки полости рта (щёки, нёбо, дёсны), что нередко приводит к диагностическим ошибкам и отсроченному установлению диагноза. Клинически формируются болезненные, длительно не эпителизирующиеся и склонные к рецидивированию эрозии. По мере прогрессирования процесса на коже появляются вялые, тонкостенные пузыри, склонные к быстрому вскрытию с образованием обширных эрозивных поверхностей. Для заболевания характерны положительный симптом Никольского (отслойка эпидермиса при боковом механическом воздействии на клинически неизменённую кожу) и симптом Асбо–Ганзена (распространение пузыря при надавливании на его крышку). При распространённых формах общее состояние пациентов может существенно страдать.

Морфологически определяется супрабазальный внутриэпидермальный пузырь с выраженным акантолизом и сохранением базального слоя клеток, формирующим характерную картину «ряда гробниц». При прямой иммунофлуоресценции выявляется межклеточное («сетчатое») отложение IgG и C3 в эпидермисе. Серологически обнаруживаются циркулирующие аутоантитела к десмоглеину-3, нередко в сочетании с антителами к десмоглеину-1. Клинические и иммунологические особенности заболевания подробно описаны Amagai и соавт., Stanley, Ahmed и соавт., Chams-Davatchi и соавт., Malik и соавт.

3.4.2. Пемфигус листовидный (*Pemphigus foliaceus*)

Представляет собой поверхностную форму пемфигуса, характеризующуюся преимущественным поражением кожи при отсутствии или минимальном вовлечении слизистых оболочек. Клинически заболевание проявляется эритематозно-сквамозными очагами, поверхностными эрозиями и корками; типичные пузыри формируются редко и быстро разрушаются вследствие крайне поверхностной локализации расслоения. Клиническая картина нередко имитирует себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит или псориаз, при этом общее состояние пациентов обычно страдает в меньшей степени, чем при пемфигусе вульгарном. Для листовидного пемфигуса клинические симптомы Никольского и Асбо–Ганзена также могут быть положительными, однако их выраженность, как правило, ниже, чем при пемфигусе вульгарном, что обусловлено более поверхностной локализацией акантолиза.

Морфологически определяется субкорнеальный акантолиз с формированием поверхностного внутриэпидермального пузыря. При прямой иммунофлуоресценции выявляется межклеточное отложение IgG преимущественно в верхних слоях эпидермиса. В сыворотке крови

обнаруживаются аутоантитела главным образом к десмоглеину-1 (DSG1), что определяет поверхностный характер поражения.

Себорейный пемфигус (*pemphigus erythematosus*, синдром Сенира–Ашера), представленный на иллюстрации, рассматривается в современных классификациях как клинический вариант листовидного пемфигуса (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Себорейный пемфигус (*pemphigus erythematosus*). В области груди (себорейная зона) определяется эритематозный очаг с плотными желтовато-бурыми слоистыми корками и поверхностной эрозией на фоне умеренной воспалительной инфильтрации. Высыпания локализуются преимущественно в себорейных областях и клинически могут напоминать себорейный дерматит или импетигинизацию.

Он характеризуется локализацией очагов в себорейных зонах (лицо, волосистая часть головы, верхняя часть груди), наличием эритематозных бляшек с плотными корками и чешуйками, а также иммунологическим профилем, сходным с листовидным пемфигусом, включая преобладание антител к DSG1. Клинические варианты и эндемические формы заболевания подробно описаны Abreu-Velez и соавт., Ruocco и соавт., Malik и соавт.

3.4.3. IgA-пемфигус

IgA-пемфигус является редкой формой акантолитического аутоиммунного пузырьного дерматоза, отличающейся специфическими клиническими и иммунологическими характеристиками. Клинически заболевание проявляется папуло-пустулёзными или везикуло-пустулёзными элементами, нередко располагающимися герпетиформно или кольцевидно; зуд

выражен чаще и интенсивнее, чем при классических формах пемфигуса, а течение заболевания, как правило, имеет более доброкачественный характер. Морфологически выявляются внутриэпидермальные нейтрофильные микроабсцессы, а при прямой иммунофлуоресценции определяется межклеточное отложение IgA в эпидермисе. Серологически антитела преимущественно направлены против десмоколлин, главным образом DSC1 и DSC3. Роль анти-десмоколлиновых антител в патогенезе заболевания подробно рассмотрена Ishii и соавт., Koga и соавт., Rafei и соавт., Hashimoto и соавт.

3.4.4. Паранеопластический пемфигус

Паранеопластический пемфигус является одной из наиболее тяжёлых форм аутоиммунных пузырных дерматозов и ассоциирован с новообразованиями, чаще лимфопролиферативными.

Клинические особенности:

- выраженный, резистентный к терапии мукозит (полость рта, глотка, губы);
- полиморфизм кожных высыпаний (пузырные, эритематозные, лихеноидные элементы);
- частое поражение дыхательных путей с развитием облитерирующего бронхолита;
- высокая летальность.

Морфология и иммунопатология:

- сочетание акантолиза и интерфейсного дерматита;
- ПИФ и серология выявляют антитела к широкому спектру антигенов: envoplakin, periplakin, desmoplakin, DSG1/3, epiplakin.

Клинические серии и патогенез подробно описаны Tsuchisaka и соавт., Zaheri и соавт., Anhalt и соавт., Malik и соавт.

3.4.5. Пемфигус вегетирующий

Пемфигус вегетирующий является клиническим вариантом пемфигуса вульгарного и характеризуется продуктивным типом воспаления.

Клинические особенности:

- вегетирующие, папилломатозные разрастания;
- преимущественная локализация в складках кожи (подмышечные, паховые области);
- хроническое течение с мацерацией и вторичной инфекцией.

Морфология и иммунопатология:

- акантолиз сочетается с гиперплазией эпидермиса;
- иммунологический профиль аналогичен пемфигусу вульгарному.

Клинические особенности формы описаны Ruocco и соавт., Malik и соавт., Бутов и соавт.

3.5. Диагностика

Диагностика пемфигусов основывается на комплексной оценке клинических, морфологических и иммунологических данных. Изолированное применение одного метода обследования недостаточно и может приводить к

диагностическим ошибкам, особенно на ранних стадиях заболевания или при атипичном течении.

3.5.1. Клиническая диагностика

Клиническое обследование является первым и обязательным этапом диагностики.

Общие клинические признаки пемфигусов:

- наличие вялых пузырей с тонкой крышкой, склонных к быстрому вскрытию;
- образование болезненных эрозий;
- положительный симптом Никольского;
- хроническое рецидивирующее течение.

Клинические отличия различных форм:

- Пемфигус вульгарный: раннее и нередко изолированное поражение слизистой оболочки полости рта, выраженная болезненность, затруднение приёма пищи; кожные проявления могут присоединяться позднее.
- Пемфигус листовидный: преимущественное поражение кожи, отсутствие поражения слизистых оболочек; клиника часто представлена корками и эритематозно-сквамозными очагами без типичных пузырей.
- IgA-пемфигус: папуло-пустулёзные элементы, нередко с герпетиформным или кольцевидным расположением; зуд выражен сильнее, чем при классическом пемфигусе.
- Паранеопластический пемфигус: тяжёлый, резистентный мукозит, полиморфизм высыпаний, сочетание пузырных, эрозивных и лихеноидных элементов; обязательный поиск опухолевого процесса.

Клинические особенности различных форм подробно описаны Amagai и соавт., Ruocco и соавт., Malik и соавт., Tsuchisaka и соавт., Zaheri и соавт.

3.5.2. Гистологическое исследование

Гистологическое исследование кожи проводится с целью уточнения уровня пузыреобразования и подтверждения наличия акантолиза. Для всех форм пемфигуса характерно формирование внутриэпидермального пузыря, обусловленного утратой межклеточных связей между кератиноцитами, при отсутствии первичного поражения дермо-эпидермального соединения, что принципиально отличает пемфигусы от субэпидермальных аутоиммунных дерматозов.

Гистологические различия между формами:

- Пемфигус вульгарный — супрабазальный пузырь с сохранением базального слоя («ряд гробниц»).
- Пемфигус листовидный — субкорнеальный акантолиз.
- IgA-пемфигус — внутриэпидермальные нейтрофильные микроабсцессы.
- Паранеопластический пемфигус — сочетание акантолиза и интерфейсного дерматита.

Следует подчеркнуть, что гистологическая картина не является строго специфичной и должна интерпретироваться в совокупности с иммунологическими методами (Бутов и соавт.; Кубанов и соавт.).

3.5.3. Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ)

Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) является «золотым стандартом» диагностики пемфигусов и должна выполняться всем пациентам с подозрением на аутоиммунный пузырный дерматоз. Исследование позволяет выявить характер и локализацию иммунных депозитов в коже, что имеет решающее значение для верификации диагноза.

Методика:

Биоптат берётся перилезионально, как правило на расстоянии 3–5 мм от очага поражения, из клинически неизменённой или минимально изменённой кожи. Материал помещается в специальную транспортную среду для иммунофлуоресцентного исследования и не фиксируется в формалине, поскольку формалиновая фиксация разрушает иммунные комплексы и делает проведение ПИФ невозможным.

Типичные находки при различных формах:

- Пемфигус вульгарный и листовидный — межклеточное («сетчатое») свечение IgG и/или C3 в эпидермисе;
- IgA-пемфигус — межклеточное свечение IgA;
- Паранеопластический пемфигус — межклеточное свечение IgG, нередко сочетающееся с линейными депозитами по дермо-эпидермальному соединению.

ПИФ позволяет надёжно отличить пемфигусы от субэпидермальных буллёзных дерматозов, при которых выявляется линейное свечение вдоль базальной мембраны (Schmidt, Zillikens; Hashimoto и соавт.).

3.5.4. Серологические методы (ИФА)

Серологические методы исследования (ИФА) используются для выявления и количественной оценки циркулирующих аутоантител.

Диагностическое значение ИФА:

- Пемфигус вульгарный — антитела к DSG3 ± DSG1;
- Пемфигус листовидный — антитела к DSG1;
- IgA-пемфигус — антитела к десмоколлинам (DSC1–3);
- Паранеопластический пемфигус — широкий спектр аутоантител (envoplakin, periplakin, desmoplakin, DSG1/3, epiplakin).

Титры антител коррелируют с активностью заболевания и используются для мониторинга эффективности терапии (Amagai и соавт.; Malik и соавт.; Ishii и соавт.).

3.5.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика пемфигусов проводится прежде всего с:

- субэпидермальными буллёзными дерматозами (буллёзный пемфигоид, слизисто-доминантный пемфигоид), при которых отсутствует акантолиз и выявляется линейное свечение IgG/C3 по базальной мембране;

- наследственными акантолитическими дерматозами (болезнь Хейли–Хейли, болезнь Дарье), характеризующимися отрицательной ПИФ и семейным анамнезом;
- инфекционными и токсико-аллергическими пузырьными поражениями кожи.

Основные диагностические различия между этими группами заболеваний подробно изложены в работах Кубанова и соавт., Schmidt и Zillikens, Fine и соавт.

3.6. Принципы лечения

Лечение пемфигусов направлено на подавление аутоиммунного воспалительного процесса, прекращение акантолиза, достижение клинико-иммунологической ремиссии и её поддержание при минимально возможной лекарственной нагрузке (Ruocco и соавт., 2013; Malik и соавт., 2021).

Современные терапевтические подходы основаны на комбинированном применении системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов и таргетной биологической терапии, что отражает современные представления о патогенезе заболевания (Amagai и соавт., 1991; Hertl и соавт., 2006).

3.6.1. Общие принципы терапии

Ключевыми целями лечения являются быстрое прекращение появления новых пузырей, эпителизация эрозий кожи и слизистых оболочек, снижение активности аутоантительного процесса и профилактика рецидивов заболевания (Malik и соавт., 2021; Kershenovich и соавт., 2014).

Терапия должна начинаться как можно раньше после установления диагноза и проводиться под динамическим клинико-лабораторным контролем.

3.6.2. Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды являются основой индукционной терапии при всех клинических формах пемфигуса и обеспечивают быстрый контроль заболевания (Chams-Davatchi и соавт., 2007; Beissert и соавт., 2010). Системные глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратом первой линии при индукции ремиссии при всех формах пемфигуса. Их назначение показано немедленно после подтверждения диагноза, особенно при поражении слизистых оболочек и распространённом кожном процессе.

Стартовая терапия (индукционная фаза)

Стартовая терапия (индукционная фаза) при пемфигусе направлена на быстрое подавление аутоиммунной активности и прекращение образования новых пузырей. Препаратом первой линии остаётся системный глюкокортикостероид — преднизолон, назначаемый per os. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5–1,0 мг/кг/сут при лёгком и среднетяжёлом течении заболевания, 1,0–1,5 мг/кг/сут — при тяжёлом течении, и может достигать 2 мг/кг/сут при быстро прогрессирующем или жизнеугрожающем процессе. Ожидаемый клинический контроль заболевания, выражающийся в прекращении появления новых элементов и начале эпителизации эрозий, обычно достигается в течение 7–14 дней.

Пульс-терапия (при тяжёлых формах)

При тяжёлых формах заболевания применяется пульс-терапия системными глюкокортикостероидами. Показаниями к её проведению являются массивное поражение кожи, выраженный мукозит, резистентность к стандартной пероральной терапии, а также быстрое прогрессирование процесса. В этих случаях назначается метилпреднизолон внутривенно в дозе 500–1000 мг в сутки на протяжении трёх последовательных дней с последующим переходом на пероральный приём преднизолона в соответствующей поддерживающей дозе.

Критерии достижения контроля заболевания

Контроль считается достигнутым при:

- прекращении появления новых пузырей;
- начале эпителизации существующих эрозий;
- уменьшении болезненности слизистых;
- стабилизации общего состояния пациента.

Обычно это происходит через 2–3 недели терапии.

Снижение дозы (фаза консолидации)

После достижения клинического контроля заболевания начинается фаза консолидации, целью которой является постепенное снижение дозы системных глюкокортикостероидов при сохранении ремиссии. Снижение должно быть поэтапным и контролируемым, поскольку резкое уменьшение дозы ассоциировано с высоким риском рецидива (Ahmed и соавт., 2006; Chams-Davatchi и соавт., 2007). После стабилизации процесса рекомендуется уменьшать дозу преднизолона на 5–10 мг каждые 1–2 недели до достижения уровня около 0,5 мг/кг/сут, после чего темп снижения замедляют — примерно на 5 мг каждые 2–4 недели при отсутствии клинических признаков обострения. Необоснованно быстрое снижение дозы является одной из наиболее частых причин рецидива заболевания.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия предполагает приём минимально эффективной дозы преднизолона, как правило 5–10 мг/сут, в течение 6–12 месяцев с индивидуальной коррекцией в зависимости от клинической динамики и иммунологических показателей. Полная отмена препарата возможна при стойкой клинической ремиссии продолжительностью не менее 12 месяцев, отсутствии появления новых элементов и низких либо отрицательных титрах антител к десмоглеинам.

Особенности при различных формах

Особенности глюкокортикостероидной терапии зависят от клинικο-морфологической формы пемфигуса и выраженности процесса. При пемфигусе вульгарном, как наиболее тяжёлой форме заболевания, чаще требуется назначение более высоких стартовых доз преднизолона — в пределах 1–1,5 мг/кг/сут. При листовидном пемфигусе, характеризующемся более поверхностным поражением и, как правило, менее выраженными системными проявлениями, возможна инициация терапии с доз 0,5–1 мг/кг/сут. IgA-пемфигус нередко отвечает на более умеренные дозы глюкокортикостероидов; в

отдельных случаях применяются альтернативные терапевтические схемы с учётом его иммунопатологических особенностей.

При проведении системной терапии глюкокортикостероидами длительностью более четырёх недель обязательна профилактика стероид-ассоциированных осложнений. Рекомендуется назначение препаратов кальция в дозе 1000–1500 мг/сут и витамина D в дозе 800–2000 МЕ/сут, а при наличии факторов риска остеопороза — рассмотрение вопроса о применении бисфосфонатов. Необходим регулярный контроль уровня гликемии и артериального давления, использование ингибиторов протонной помпы для гастропротекции, а также проведение профилактики инфекционных осложнений по клиническим показаниям. Следует подчеркнуть, что длительная монотерапия глюкокортикостероидами не рекомендуется в связи с высоким риском системных побочных эффектов и требует комбинированного подхода с использованием стероидсберегающих препаратов.

3.6.3. Стероид-сберегающая иммуносупрессивная терапия

Назначение стероид-сберегающих иммуносупрессоров является обязательным компонентом комплексной терапии пемфигуса при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания. Их применение позволяет:

- снизить кумулятивную дозу системных глюкокортикостероидов;
- уменьшить риск стероид-ассоциированных осложнений;
- повысить частоту стойкой ремиссии;
- снизить частоту рецидивов (Beissert и соавт., 2010; Malik и соавт., 2021).

Иммуносупрессивные препараты рекомендуется назначать одновременно с началом системной терапии ГКС или в течение первых 2–4 недель лечения.

Показания к назначению

- среднетяжёлое и тяжёлое течение пемфигуса;
- необходимость стартовой дозы преднизолона ≥ 1 мг/кг/сут;
- рецидив при снижении дозы ГКС;
- стероид-зависимость;
- развитие выраженных побочных эффектов ГКС;
- противопоказания к длительной терапии глюкокортикостероидами.

Азатиоприн.

Механизм действия: ингибирует синтез пуринов и подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов.

Дозировка

- 1,5–2,5 мг/кг/сут внутрь.

Перед назначением рекомендуется определение активности ТРМТ (тиопурин-метилтрансферазы) для снижения риска миелотоксичности.

Начало эффекта через 4–8 недель.

Мониторинг: ОАК каждые 1–2 недели в первые 2 месяца, далее — ежемесячно контроль АЛТ, АСТ.

Чаще применяется при пемфигусе вульгарном и листовидном. Эффективность подтверждена в рандомизированных исследованиях (Beissert и соавт., 2010).

Микофенолата мофетил (

Механизм действия

Селективно подавляет пролиферацию В- и Т-лимфоцитов путём ингибирования синтеза гуанозиновых нуклеотидов.

Дозировка: 2–3 г/сут внутрь (в 2 приёма).

Начало эффекта: через 4–6 недель.

Преимуществами являются лучшая переносимость по сравнению с азатиоприном и меньший риск гепатотоксичности.

Мониторинг: ОАК, функции печени, контроль инфекционных осложнений.

Циклоспорин

Используется реже, преимущественно при резистентных формах.

Дозировка: 3–5 мг/кг/сут.

Ограничения: нефротоксичность, артериальная гипертензия и необходимость контроля уровня креатинина и АД.

Продолжительность терапии. Иммуносупрессивная терапия проводится не менее 12–18 месяцев до достижения устойчивой клинической и иммунологической ремиссии с постепенным снижением дозы после стабилизации состояния.

Критерии эффективности:

- отсутствие новых пузырей;
- снижение дозы преднизолона до ≤ 10 мг/сут;
- снижение титров анти-DSG;
- отсутствие рецидивов при попытке редукции ГКС.

Переход к биологической терапии показан при отсутствии клинического эффекта от стандартной иммуносупрессивной терапии в течение 3–4 месяцев, невозможности снижения дозы системных глюкокортикостероидов без рецидива заболевания, развитии выраженных стероид-ассоциированных осложнений либо при рецидивирующем течении пемфигуса; в указанных ситуациях препаратом выбора является ритуксимаб, эффективность которого подтверждена данными рандомизированных клинических исследований (Joly и соавт., 2017).

3.6.4. Биологическая терапия

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к CD20-антигену В-лимфоцитов — в настоящее время рассматривается как препарат выбора при среднетяжёлом и тяжёлом пемфигусе, а также при стероид-резистентных и стероид-зависимых формах заболевания (Ahmed и соавт., 2006; Joly и соавт., 2017). Ритуксимаб селективно связывается с CD20-рецептором на поверхности пре-В- и зрелых В-лимфоцитов, вызывая их элиминацию посредством: антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-опосредованного лизиса и индукции апоптоза.

Деплеция В-клеток приводит к снижению продукции патогенных аутоантител к десмоглеинам и другим десмосомальным белкам, что сопровождается прекращением акантолиза и клинической стабилизацией заболевания.

Ритуксимаб рекомендуется:

- при среднетяжёлом и тяжёлом пемфигусе;
- при стероид-резистентности;
- при стероид-зависимости;
- при рецидивирующем течении;
- при необходимости быстрого снижения дозы ГКС;
- при развитии выраженных осложнений гормональной терапии.

В настоящее время всё чаще рассматривается возможность его применения в качестве терапии первой линии в комбинации с кратким курсом преднизолона (Joly и соавт., 2017).

В клинической практике применяются две основные схемы введения ритуксимаба: так называемая «ревматологическая» схема (1000 мг внутривенно с повторным введением через 14 дней) и «лимфомная» схема (375 мг/м² внутривенно еженедельно в течение четырёх недель). Обе схемы продемонстрировали клиническую эффективность при пемфигусе, однако в настоящее время чаще используется ревматологический режим.

Ритуксимаб, как правило, применяется в комбинации с коротким курсом преднизолона с последующим быстрым снижением дозы глюкокортикостероидов; на этапе консолидации возможно сочетание с иммуносупрессорами, что позволяет повысить частоту устойчивой ремиссии, снизить кумулятивную стероидную нагрузку и уменьшить риск тяжёлых осложнений (Ahmed и соавт., 2006; Joly и соавт., 2017).

Эффект терапии обычно проявляется прекращением появления новых пузырей в течение 2–6 недель с последующей эпителизацией эрозий и снижением титров анти-DSG1/3; повторные курсы показаны при клиническом рецидиве или восстановлении В-клеток, при обязательном предварительном скрининге на инфекции и регулярном лабораторном мониторинге в связи с риском инфузионных реакций, инфекций и гипогаммаглобулинемии.

Перед началом терапии ритуксимабом обязательны скрининг на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, исключение активных инфекционных процессов и оценка уровня иммуноглобулинов; в ходе лечения проводится регулярный контроль общего анализа крови, уровня иммуноглобулинов и клинических признаков инфекционных осложнений, учитывая риск инфузионных реакций, инфекций и развития гипогаммаглобулинемии.

В современной стратегии лечения пемфигуса ритуксимаб рассматривается не как резервный, а как один из ключевых патогенетически обоснованных препаратов, позволяющий обеспечить ранний контроль заболевания, минимизировать стероидную нагрузку и достичь устойчивой ремиссии при среднетяжёлых и тяжёлых формах болезни.

Эффективность ритуксимаба подтверждена крупными рандомизированными клиническими исследованиями, в том числе исследованием Ritux-3, продемонстрировавшим более высокую частоту устойчивой ремиссии по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами (Joly и соавт., 2017).

3.6.5. Комбинированные схемы лечения

Комбинированная терапия пемфигуса, включающая системные глюкокортикостероиды, стероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты и, при показаниях, биологическую терапию, является наиболее обоснованной с патогенетической точки зрения, поскольку позволяет одновременно воздействовать на гуморальные и клеточные механизмы аутоиммунного воспаления, подавлять продукцию аутоантител и предотвращать развитие акантолиза (Hertl и соавт., 2006; Malik и соавт., 2021).

Применение комбинированных схем способствует более быстрому достижению клинического контроля, снижению кумулятивной дозы глюкокортикостероидов, уменьшению частоты рецидивов и улучшению долгосрочного прогноза заболевания, особенно при среднетяжёлых и тяжёлых формах пемфигуса.

3.6.6. Местная терапия

Местная терапия при пемфигусе носит вспомогательный характер и применяется в сочетании с системным лечением; её основными задачами являются ускорение эпителизации эрозивных поверхностей, профилактика вторичной бактериальной и грибковой инфекции, уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов (Ruocco и соавт., 2013; Malik и соавт., 2021).

Основные направления местной терапии.

При ограниченных кожных очагах и на этапе регресса заболевания могут применяться высокоактивные топические глюкокортикостероиды, которые используются как дополнение к системной терапии при локализованных формах пемфигуса, а при лёгком течении пемфигуса листовидного — как временная монотерапия под строгим врачебным контролем; препараты наносятся 1–2 раза в сутки на активные очаги до клинического уменьшения воспалительных проявлений.

Антисептическая обработка эрозий проводится с целью профилактики вторичной инфекции и включает использование водных растворов антисептиков, мягких очищающих средств без спирта и бережную обработку эрозивных поверхностей; при этом следует избегать агрессивных спиртосодержащих растворов, способных усиливать болевой синдром и повреждение эпителия.

Уход за эрозивными поверхностями предусматривает применение ранозаживляющих средств, использование атравматичных повязок и поддержание оптимальной влажности раневой среды, а при обширных поражениях — применение современных перевязочных материалов, способствующих ускоренной эпителизации и снижению болевых ощущений.

При поражении слизистой оболочки полости рта, особенно при пемфигусе вульгарном и паранеопластическом пемфигусе, показаны топические глюкокортикостероиды в форме гелей или полосканий, антисептические растворы, местные обезболивающие средства и щадящая диета с исключением

раздражающей пищи; обязательным компонентом лечения является тщательное поддержание гигиены полости рта.

При появлении признаков вторичного инфицирования (гнойное отделяемое, усиление боли, повышение температуры тела) назначаются местные либо системные антибактериальные препараты по клиническим показаниям.

Следует подчеркнуть, что местная терапия не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения пемфигуса, однако её рациональное применение способствует ускорению регресса кожных проявлений, снижению риска осложнений, уменьшению болевого синдрома и повышению приверженности пациента к проводимой системной терапии.

3.6.7. Контроль безопасности терапии

Пациенты, получающие системную глюкокортикостероидную, иммуносупрессивную и биологическую терапию, нуждаются в регулярном клиническом и лабораторном мониторинге в связи с повышенным риском инфекционных, метаболических, гематологических и лекарственно-индуцированных осложнений (Ahmed и соавт., 2006; Malik и соавт., 2021).

Клиническое наблюдение включает динамическую оценку активности кожного и слизистого процесса, контроль массы тела и уровня артериального давления, своевременное выявление признаков инфекционных осложнений, а также оценку симптомов стероидной токсичности, таких как отёки, гипергликемия, миопатия и изменения психоэмоционального статуса. Важным аспектом является регулярная оценка общего состояния пациента и переносимости терапии.

Лабораторный мониторинг

При терапии глюкокортикостероидами:

- общий анализ крови;
- гликемия натощак;
- электролиты;
- липидный профиль (по показаниям).

При назначении иммуносупрессоров:

- общий анализ крови (лейкоциты, тромбоциты);
- АЛТ, АСТ;
- креатинин (по показаниям);
- контроль инфекционных маркеров при необходимости.

При терапии ритуксимабом:

- общий анализ крови;
- уровень иммуноглобулинов;
- скрининг на гепатит В (реактивация);
- мониторинг признаков оппортунистических инфекций.

Профилактика осложнений

- профилактика остеопороза (кальций, витамин D, по показаниям — бисфосфонаты);
- гастропротекция при длительном приёме ГКС;
- контроль и коррекция гипергликемии;

- вакцинация по показаниям (до начала иммуносупрессивной терапии).

Частота наблюдения:

- в фазе индукции — каждые 2–4 недели;
- при стабильной ремиссии — каждые 2–3 месяца;
- при биологической терапии — индивидуально, с учётом клинической ситуации.

Регулярный мониторинг безопасности терапии является обязательным компонентом ведения пациентов с пемфигусом и позволяет своевременно выявлять осложнения, корректировать лечение и снижать риск тяжёлых нежелательных явлений при длительной иммуносупрессии.

Пемфигусы представляют собой гетерогенную группу акантолитических (внутриэпидермальных) аутоиммунных пузырных дерматозов, в основе которых лежит выработка аутоантител к десмосомальным белкам эпидермиса с развитием акантолиза и формированием внутриэпидермальных пузырей. Современные представления о патогенезе заболевания подтверждают ключевую роль гуморального иммунного ответа при активном участии клеточных иммунных механизмов, что определяет патогенетическую обоснованность иммуносупрессивной и биологической терапии.

Клиническое течение пемфигусов варьирует от ограниченных кожных форм до тяжёлых, жизнеугрожающих состояний с поражением слизистых оболочек и системными осложнениями. Диагностика основывается на комплексной оценке клинической картины, гистологического исследования, прямой иммунофлюоресценции и серологических методов, что позволяет дифференцировать пемфигусы от субэпидермальных буллёзных дерматозов и наследственных акантолитических заболеваний.

Современная стратегия лечения направлена на ранний контроль заболевания, подавление аутоантительного процесса, минимизацию кумулятивной стероидной нагрузки и достижение стойкой клинико-иммунологической ремиссии. Использование комбинированных схем терапии, включая системные глюкокортикостероиды, стероид-сберегающие иммуносупрессоры и ритуксимаб, существенно улучшило прогноз заболевания и снизило летальность по сравнению с докортикостероидной эпохой.

Таким образом, своевременная диагностика, патогенетически обоснованная терапия и системный мониторинг безопасности лечения являются ключевыми условиями успешного ведения пациентов с пемфигусом в современной клинической практике.

Глава 4. Субэпидермальные аутоиммунные пузырьные дерматозы (пемфигоиды)

4.1. Общие патогенетические механизмы

Субэпидермальные аутоиммунные пузырьные дерматозы (пемфигоиды) представляют собой группу заболеваний, характеризующихся образованием пузырей вследствие иммунного повреждения структур дермо-эпидермального соединения. В отличие от пемфигусов, при пемфигоидах не развивается акантолиз, а пузырь формируется на уровне базальной мембраны с отделением эпидермиса от дермы.

Ключевым патогенетическим механизмом является образование аутоантител, преимущественно класса IgG (реже IgA), направленных против компонентов гемидесмосом и базальной мембраны. Связывание антител с целевыми антигенами приводит к активации комплемента, хемотаксису нейтрофилов и эозинофилов, высвобождению протеаз и последующему разрушению структур дермо-эпидермального соединения (Schmidt и Zillikens; Hashimoto и соавт.).

Иммуновоспалительный процесс сопровождается формированием плотных, напряжённых пузырей на эритематозном или неизменённом фоне кожи. В отличие от пемфигусов, покрывка пузыря при пемфигоидах сохраняет прочность, поскольку эпидермис остаётся морфологически интактным.

Ведущую роль в патогенезе играют:

- аутоантитела к компонентам гемидесмосом;
- активация комплемент-зависимого каскада;
- участие нейтрофилов и эозинофилов;
- высвобождение протеолитических ферментов (включая матриксные металлопротеиназы);
- повреждение ламина люцида и других структур базальной мембраны.

Таким образом, в основе пемфигоидов лежит субэпидермальный механизм пузыреобразования, принципиально отличающийся от акантолитического процесса при пемфигусах.

4.2. Антигены дермо-эпидермального соединения и их клиническое значение

Дермо-эпидермальное соединение представляет собой сложный структурно-функциональный комплекс, обеспечивающий прочное прикрепление эпидермиса к дерме. В состав данного комплекса входят гемидесмосомы, базальная мембрана и якорные фибриллы, которые могут становиться мишенями аутоиммунной агрессии.

К основным антигенам, вовлечённым в развитие субэпидермальных аутоиммунных пузырьных дерматозов, относятся:

1. BP180 (коллаген XVII)

Трансмембранный белок гемидесмосом, локализующийся в зоне ламина люцида. Антитела к BP180 являются ведущими при буллёзном пемфигоиде и играют ключевую роль в инициации комплемент-опосредованного воспаления.

Клиническое значение:

- корреляция титра антител с активностью заболевания;
- использование ИФА для мониторинга терапии.

2. BP230

Внутриклеточный компонент гемидесмосом. Антитела к BP230 выявляются при буллёзном пемфигоиде, однако их патогенетическая роль менее выражена по сравнению с BP180.

Клиническое значение:

- дополнительный диагностический маркёр;
- может выявляться при ограниченных формах заболевания.

3. Laminin 332

Компонент базальной мембраны, участвующий в адгезии эпидермиса к дерме.

Антитела к laminin 332 характерны для одной из форм слизистого пемфигоида и имеют важное клиническое значение, поскольку могут ассоциироваться с онкологическими процессами.

4. Коллаген VII

Основной компонент якорных фибрилл. Антитела к коллагену VII выявляются при эпидермолизе буллёзном приобретённом.

Клиническое значение:

- формирование рубцов и милиумов;
- хроническое течение с поражением слизистых оболочек.

Иммунопатологические особенности

Для субэпидермальных буллёзных дерматозов характерно:

- линейное отложение IgG и/или C3 вдоль базальной мембраны при прямой иммунофлюоресценции;
- субэпидермальный пузырь при гистологическом исследовании;
- отсутствие акантолиза.

Определение специфического антигена имеет важное значение для:

- уточнения нозологической формы;
- прогноза заболевания;
- оценки риска рубцевания;
- выявления возможной ассоциации с неопластическими процессами;
- выбора тактики терапии.

Субэпидермальные аутоиммунные пузырьные дерматозы представляют собой иммунопатологически гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежит аутоантительное повреждение структур дермо-эпидермального соединения. Идентификация целевого антигена позволяет не только подтвердить диагноз, но и определить клинический вариант заболевания, прогноз и индивидуальную терапевтическую стратегию.

4.3. Буллёзный пемфигоид

4.3.1. Общая характеристика

Буллёзный пемфигоид (БП) — наиболее частая форма субэпидермальных аутоиммунных пузырьных дерматозов, преимущественно встречающаяся у лиц пожилого возраста. Заболевание характеризуется образованием напряжённых

пузырей на эритематозном или уртикароподобном фоне вследствие аутоиммунного поражения структур дермо-эпидермального соединения.

В основе патогенеза лежит образование аутоантител класса IgG к компонентам гемидесмосом — прежде всего к BP180 (коллаген XVII) и BP230, что приводит к активации комплемента, привлечению эозинофилов и нейтрофилов и последующему формированию субэпидермального пузыря (Schmidt и Zillikens; Hashimoto и соавт.).

4.3.2. Патогенез буллёзного пемфигоида

Буллёзный пемфигоид является аутоиммунным заболеванием, развивающимся вследствие утраты иммунной толерантности к компонентам дермо-эпидермального соединения, преимущественно к трансмембранному белку BP180 (коллаген XVII) и внутриклеточному белку BP230.

Возрастные особенности

Заболевание преимущественно развивается у лиц старше 60–70 лет, что связывают с феноменом иммунного старения (immunosenescence), характеризующегося:

- нарушением регуляции Т-клеточного ответа;
- снижением функции Т-регуляторных клеток;
- повышением склонности к аутоантителообразованию;
- хроническим субклиническим воспалением («inflammaging»).

Возрастная дисрегуляция иммунной системы способствует формированию патологического В-клеточного ответа и продукции аутоантител класса IgG (преимущественно IgG1 и IgG4) к BP180.

Механизмы образования аутоантител

Ключевые звенья патогенеза включают:

1. Нарушение иммунной толерантности к компонентам гемидесмосом.
2. Активацию В-лимфоцитов с продукцией антител к NC16A-домену BP180.
3. Связывание антител с антигенами в зоне ламина люцида.
4. Активацию комплемента (C3).
5. Хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов.
6. Высвобождение протеаз и разрушение структур базальной мембраны.
7. Формирование субэпидермального пузыря.

Эозинофилы играют особенно важную роль, что отличает буллёзный пемфигоид от пемфигусов, где ведущим механизмом является акантолиз без выраженного комплемент-опосредованного воспаления.

Буллёзный пемфигоид может развиваться спонтанно, однако в ряде случаев выявляются провоцирующие факторы, способные индуцировать или модулировать аутоиммунный процесс. К лекарственным триггерам относятся отдельные группы препаратов, включая диуретики, некоторые антибиотики, ингибиторы DPP-4 (глиптины) и нейролептики, приём которых может ассоциироваться с дебютом заболевания.

Установлена связь буллёзного пемфигоида с неврологической патологией, в частности с болезнью Паркинсона, деменцией и перенесённым инсультом;

предполагается, что экспрессия антигенов ВР180 в нервной ткани может способствовать формированию перекрёстного аутоиммунного ответа.

В качестве дополнительных триггеров рассматриваются физические факторы (травмы кожи, ожоги, лучевая терапия), а также инфекции и вакцинация, которые могут выступать иммунными пусковыми механизмами у предрасположенных лиц.

В ряде случаев выявляются ассоциации с определёнными HLA-аллелями, однако наследственная предрасположенность выражена значительно слабее, чем при пемфигусе.

Таким образом, буллёзный пемфигOID развивается преимущественно у пожилых пациентов на фоне возрастной дисрегуляции иммунной системы и воздействия триггерных факторов, что приводит к продукции аутоантител к ВР180 и ВР230, активации комплемента и воспалительному разрушению дермо-эпидермального соединения с формированием субэпидермального пузыря.

4.3.3. Клиническая картина

Буллёзный пемфигOID преимущественно развивается у лиц пожилого возраста (чаще старше 60–70 лет) и характеризуется постепенным началом заболевания с продромальной фазой, которая может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton).

Продромальный (предбуллёзный) период

На ранних этапах буллёзный пемфигOID может проявляться интенсивным, нередко мучительным зудом в сочетании с уртикарными, эритематозными или экзематозными высыпаниями, папулёзными элементами и очагами, клинически имитирующими дерматит или крапивницу; при этом буллёзные элементы на данной стадии могут отсутствовать, что часто приводит к диагностическим затруднениям и задержке установления диагноза (Daniel и Murrell; Myers и Culton).

Буллёзная стадия

По мере прогрессирования заболевания развивается буллёзная стадия, характеризующаяся формированием типичных напряжённых пузырей, обусловленных субэпидермальным уровнем расслоения кожи. Клинически отмечаются плотные, напряжённые пузыри с прозрачным или серозно-геморрагическим содержимым, выраженный зуд, сохраняющийся и после их появления, отсутствие акантолиза и, как следствие, отрицательный симптом Никольского; после вскрытия пузырей образуются эрозии, которые, как правило, заживают без рубцевания. Пузыри чаще формируются на фоне эритематозной или уртикароподобной кожи, реже — на внешне неизменённом кожном покрове (Schmidt и Zillikens; Hashimoto и соавт.).

Типичная локализация буллёзного пемфигоида включает туловище, сгибательные поверхности конечностей, нижнюю часть живота и внутренние поверхности бёдер; значительно реже вовлекаются ладони и подошвы, а поражение лица наблюдается нечасто.

Поражение слизистых оболочек при буллёзном пемфигоиде встречается существенно реже, чем при пемфигусе, и обычно носит ограниченный характер.

Чаще всего вовлекается слизистая оболочка полости рта в виде единичных пузырей или эрозий без выраженного рубцевания (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton). Относительная редкость поражения слизистых оболочек объясняется тем, что при буллёзном пемфигоиде аутоантительный ответ преимущественно направлен против эпидермальной изоформы BP180, тогда как слизисто-доминантные формы пемфигоида ассоциированы с вовлечением иных компонентов базальной мембраны.

Пузыри при буллёзном пемфигоиде, как правило, заживают без образования рубцов, что связано с уровнем расслоения — пузырь формируется в пределах ламина люцида без глубокого повреждения дермальных структур и без разрушения якорных фибрилл, ответственных за последующее рубцевание; в отличие от рубцующих форм пемфигоида и эпидермолиза буллёзного приобретённого, дермальный каркас остаётся морфологически сохранным.

Атипичные формы

Наряду с классической формой возможны атипичные клинические варианты, включая уртикарную форму без выраженного пузыреобразования, пруриго-подобный вариант, локализованные формы и лекарственно-индуцированный буллёзный пемфигоид; подобные варианты чаще наблюдаются у пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей неврологической патологией (Myers и Culton), что может быть связано с возрастной дисрегуляцией иммунного ответа и влиянием сопутствующих заболеваний на клиническую манифестацию аутоиммунного процесса.

Таким образом, для буллёзного пемфигоида характерно сочетание интенсивного зуда, уртикароподобных высыпаний и напряжённых пузырей при отрицательном симптоме Никольского, что в совокупности с возрастом пациента и данными иммунопатологических исследований позволяет провести дифференциальную диагностику с акантолитическими формами пузырных дерматозов (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton; Hashimoto и соавт.).

4.3.4. Морфологические и иммунопатологические особенности

Гистологическое исследование

При буллёзном пемфигоиде при световой микроскопии выявляется: субэпидермальный пузырь с полной сохранностью эпидермального пласта; отсутствие акантолиза (что принципиально отличает заболевание от пемфигуса);

воспалительный инфильтрат в верхних отделах дермы, представленный преимущественно эозинофилами, а также нейтрофилами и лимфоцитами;

возможное формирование эозинофильных микроабсцессов в зоне дермо-эпидермального соединения.

Субэпидермальный характер расслоения объясняет клиническую плотность и напряжённость пузырей, поскольку вся толщина эпидермиса формирует прочную покрывку.

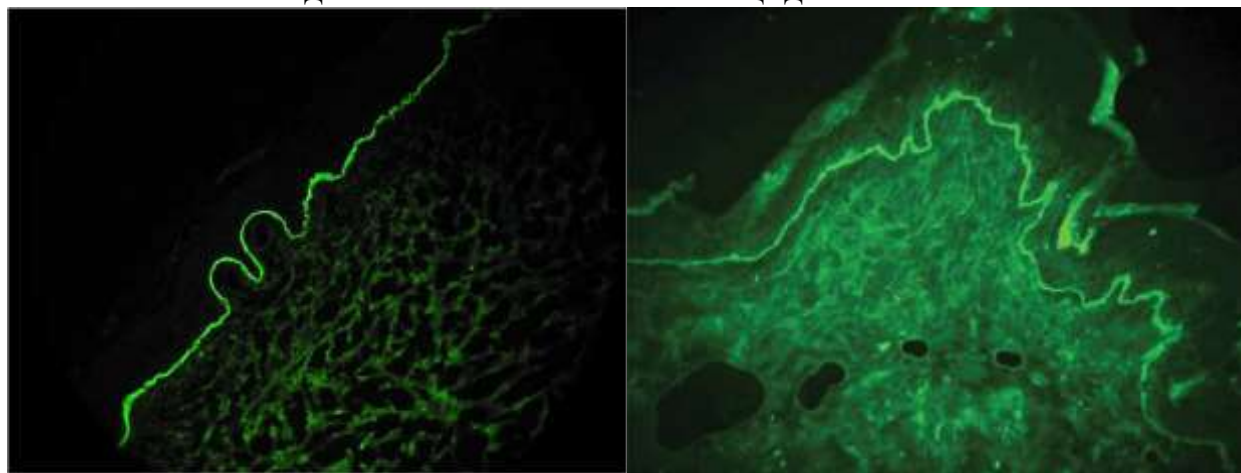
Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ)

ПИФ является золотым стандартом диагностики буллёзного пемфигоида.

Типичная картина:

линейное отложение IgG и/или C3 вдоль базальной мембраны (рис. 3);
равномерное свечение по дермо-эпидермальному соединению;
отсутствие межклеточного («сетчатого») свечения, характерного для пемфигуса.

Линейный характер свечения отражает фиксацию аутоантител к компонентам гемидесмосом в зоне ламина люцида.



А) В)
Рис 3. Линейное отложение IgG (А) и C3 (В) вдоль базальной мембраны

При буллёзном пемфигоиде при прямой иммунофлюоресценции выявляется линейное отложение IgG и/или C3 вдоль базальной мембраны; вариабельность иммунных депозитов связана с активностью заболевания, степенью активации комплемента и стадией иммунного процесса, при этом фиксация C3 нередко сохраняется дольше и может выявляться даже при минимальном количестве IgG.

Серологические методы

Серологическая диагностика основана на выявлении циркулирующих антител к:

BP180 (коллаген XVII) — основной патогенетический и диагностический маркер;

BP230 — дополнительный маркер.

Наиболее клинически значимыми являются антитела к NC16A-домену BP180.

Диагностическое значение:

подтверждение диагноза при атипичном течении;

дифференциация с другими субэпидермальными дерматозами;

мониторинг активности заболевания.

Титры анти-BP180 часто коррелируют с клинической активностью процесса и могут использоваться для оценки эффективности терапии и раннего выявления рецидива (Schmidt и Zillikens; Hashimoto и соавт.).

В отличие от пемфигуса, при буллёзном пемфигоиде ведущим механизмом является комплемент-опосредованное воспаление, а не акантолиз. Активация C3 способствует привлечению эозинофилов, высвобождению протеолитических ферментов и разрушению структур базальной мембраны с формированием субэпидермального пузыря.

Ключевые диагностические критерии буллёзного пемфигоида

Субэпидермальный пузырь при гистологии.

Линейное отложение IgG и/или C3 вдоль базальной мембраны при ПИФ.

Наличие антител к BP180 ± BP230 в сыворотке крови.

4.3.5. Лечение буллёзного пемфигоида

Лечение буллёзного пемфигоида направлено на подавление аутоиммунного воспаления, прекращение образования новых пузырей, контроль зуда и достижение клинической ремиссии при минимально возможной лекарственной нагрузке, особенно у пациентов пожилого возраста (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton).

Выбор терапии определяется степенью распространённости кожного процесса, выраженностью зуда, наличием сопутствующих заболеваний и возрастом пациента.

Лёгкое и локализованное течение

При ограниченных кожных проявлениях предпочтение отдаётся высокоактивным топическим глюкокортикостероидам. Наиболее часто применяется клобетазола пропионат 0,05 %, который наносится на поражённые участки 1–2 раза в сутки.

В ряде исследований показано, что адекватное применение высокоактивных топических стероидов может обеспечивать контроль заболевания, сопоставимый с системной терапией, при меньшем риске системных осложнений, что особенно важно у пациентов старшей возрастной группы (Schmidt и Zillikens; Daniel и Murrell).

Распространённое течение

При генерализованном процессе или выраженном зуде показано назначение системных глюкокортикостероидов.

Рекомендуемая начальная доза преднизолона составляет 0,5–0,75 мг/кг/сут с последующим постепенным снижением дозы после достижения клинического контроля (отсутствие новых пузырей в течение 3–5 дней и начало эпителизации эрозий) (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton).

Снижение дозы проводится постепенно во избежание рецидива заболевания.

Стероид-сберегающая терапия

При необходимости длительного лечения, наличии противопоказаний к глюкокортикостероидам или развитии побочных эффектов назначаются иммуносупрессивные препараты:

азатиоприн;

микофенолата мофетил;

метотрексат (особенно у пожилых пациентов в низких дозах).

Назначение данных препаратов позволяет снизить кумулятивную дозу глюкокортикостероидов и уменьшить риск осложнений (Myers и Culton; Daniel и Murrell).

Тяжёлые и резистентные формы

При тяжёлом течении или недостаточном эффекте стандартной терапии рассматривается применение:

системных иммуносупрессоров;

биологической терапии (в отдельных случаях — ритуксимаб).

Следует отметить, что буллёзный пемфигOID является преимущественно комплемент-опосредованным заболеванием, и эффективность В-клеточной терапии может варьировать; её применение рассматривается индивидуально (Schmidt и Zillikens; Hashimoto и соавт.).

Местная терапия

Местная терапия является важным компонентом лечения буллёзного пемфигOIDа и может применяться как в виде монотерапии при ограниченных формах заболевания, так и в составе комбинированного лечения при распространённом процессе (Schmidt и Zillikens; Daniel и Murrell).

Топические глюкокортикостероиды. Высокоактивные топические глюкокортикостероиды (чаще клобетазола пропионат 0,05 %) наносятся на поражённые участки кожи 1–2 раза в сутки.

При локализованном процессе данная терапия может быть достаточной для достижения клинического контроля. При распространённом течении местные стероиды используются в комбинации с системной терапией для ускорения регресса кожных проявлений и уменьшения выраженности зуда.

Механизм действия включает: подавление воспалительного инфильтрата, снижение активации эозинофилов, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов.

Обработка пузырей и эрозий. Крупные напряжённые пузыри могут аккуратно пунктироваться с сохранением покрывки, что снижает болевой синдром и риск вторичного инфицирования.

Эрозивные поверхности требуют бережной обработки водными растворами антисептиков без спирта. Следует избегать агрессивных растворов, способных усиливать повреждение тканей.

Особенности лечения у пожилых пациентов

Учитывая, что большинство пациентов относятся к старшей возрастной группе, терапия должна проводиться с учётом:

риска стероид-индуцированного сахарного диабета;

артериальной гипертензии;

остеопороза;

инфекционных осложнений.

Современная стратегия предполагает использование минимально эффективных доз глюкокортикостероидов и раннее подключение стероид-сберегающих препаратов для снижения лекарственной нагрузки (Myers и Culton).

Мониторинг терапии

В период лечения проводится регулярный контроль:

клинической активности заболевания, общего анализа крови, глюкозы крови, показателей функции печени и почек, титров анти-ВР180 (при возможности).

Современный подход к лечению буллёзного пемфигоида основан на стратификации по тяжести заболевания, приоритетном использовании топических глюкокортикостероидов при лёгком течении, назначении системной терапии при распространённых формах и минимизации стероидной нагрузки у пациентов пожилого возраста (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton; Daniel и Murrell; Hashimoto и соавт.).

4.3.6. Прогноз

Буллёзный пемфигоид относится к потенциально контролируемым аутоиммунным заболеваниям кожи, однако прогноз определяется не только активностью кожного процесса, но и возрастом пациента, наличием сопутствующей патологии и риском осложнений терапии (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton).

При своевременно начатом и адекватно подобранном лечении у большинства пациентов удаётся достичь клинической ремиссии в течение первых месяцев терапии. В ряде случаев возможно постепенное снижение дозы системных глюкокортикостероидов и достижение лекарственно-индуцированной ремиссии.

Факторы, влияющие на прогноз это пожилой возраст пациента, сопутствующие неврологические заболевания, распространённость кожного процесса, выраженность зуда и воспалительного компонента, необходимость длительной системной терапии, развитие инфекционных осложнений.

Следует учитывать, что у пациентов старшей возрастной группы летальность чаще связана не столько с самим заболеванием, сколько с осложнениями системной терапии (инфекции, декомпенсация сердечно-сосудистой и эндокринной патологии) (Myers и Culton).

Ремиссия и рецидивы

Заболевание может иметь хроническое рецидивирующее течение. Риск рецидива сохраняется при слишком быстром снижении дозы глюкокортикостероидов или преждевременной отмене терапии.

Титры антител к ВР180 могут использоваться как дополнительный маркер активности процесса и потенциального риска обострения.

Рубцевание

В отличие от рубцующих форм пемфигоида, классический буллёзный пемфигоид, как правило, не приводит к формированию рубцов, поскольку повреждение ограничивается уровнем ламина люцида без разрушения глубоких дермальных структур.

Таким образом, при адекватной терапии прогноз буллёзного пемфигоида в отношении кожного процесса является относительно благоприятным, однако общая выживаемость и качество жизни пациентов во многом зависят от возраста, сопутствующих заболеваний и рационального ведения системной терапии (Schmidt и Zillikens; Myers и Culton).

4.4. Гестационный пемфигоид (Pemphigoid gestationis)

Гестационный пемфигоид — редкий аутоиммунный субэпидермальный пузырьный дерматоз, возникающий во время беременности или в раннем послеродовом периоде. Исторически известен как herpes gestationis, однако не имеет отношения к вирусу герпеса (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012).

Заболевание развивается вследствие продукции аутоантител класса IgG против коллагена XVII (BP180), преимущественно к его NC16A-домену. Патогенез во многом аналогичен буллёзному пемфигоиду, однако ключевым триггером служит беременность (Amber и соавт., 2018).

4.4.1. Ключевые механизмы:

экспрессия плацентарных антигенов, перекрёстно реагирующих с BP180;
активация комплемента (C3);
эозинофильное воспаление в зоне DEJ;
формирование субэпидермального пузыря.

Отмечается ассоциация с HLA-DR3 и HLA-DR4 (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012).

Особенностью гестационного пемфигоида является участие плаценты в иницировании аутоиммунного процесса. В основе заболевания лежит иммунный ответ матери, направленный против плацентарных антигенов, с последующей перекрёстной реактивностью к аналогичным структурам кожи (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012).

Установлено, что в ткани хориона и амниотической мембране экспрессируется коллаген XVII (BP180) — основной аутоантиген гестационного пемфигоида (Amber и соавт., 2018). В норме трофобласт характеризуется ограниченной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-II), что обеспечивает иммунологическую толерантность беременности. Однако при гестационном пемфигоиде описана аномальная экспрессия HLA-DR на клетках хориона, что создаёт условия для презентации плацентарных антигенов иммунной системе матери (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012).

Предполагается следующая патогенетическая последовательность:

- экспрессия плацентарного BP180 в условиях аномальной HLA-II-презентации;
- активация CD4⁺ Т-хелперов матери;
- стимуляция В-лимфоцитов;
- продукция аутоантител класса IgG, преимущественно направленных против NC16A-домена BP180;
- перекрёстная реактивность этих антител с BP180 в коже матери;
- активация комплемента (преимущественно C3);
- формирование субэпидермального пузыря (Amber и соавт., 2018)..

Таким образом, гестационный пемфигоид рассматривается как состояние, сочетающее элементы аллоиммунного ответа (на плацентарные антигены, содержащие отцовский генетический материал) и вторичного аутоиммунного

повреждения кожи. Данный механизм объясняет дебют заболевания во время беременности, возможные рецидивы при последующих беременностях, а также корреляцию активности процесса с уровнем антител к BP180.

Ассоциация с HLA-DR3 и HLA-DR4 дополнительно подтверждает генетическую предрасположенность к нарушению иммунной толерантности в период гестации.

4.4.2. Клиническая картина

дебют чаще во II–III триместре;

- выраженный зуд;
- уртикарные бляшки и папулы, преимущественно периаумбиликально;



Рис. 4.1. Гестационный пемфигоид: типичная периаумбиликальная локализация с уртикарными бляшками и формированием напряжённых пузырей. На коже передней брюшной стенки беременной пациентки визуализируются множественные эритематозно-уртикарные бляшки и напряжённые пузыри, преимущественно локализованные в периаумбиликальной области. Характерным признаком гестационного пемфигоида является дебют высыпаний вокруг пупка с последующим распространением на кожу живота и туловища.

- формирование напряжённых пузырей;
- слизистые оболочки обычно не поражаются (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012; Amber и соавт., 2018).

Характерной особенностью является начало в области пупка с последующим распространением.

Возможны рецидивы при последующих беременностях и при приёме гормональных контрацептивов (Al-Fouzan и соавт., 2006).

4.4.3. Трансплацентарная передача антител и поражение новорождённого

При гестационном пемфигоиде возможно развитие транзиторных кожных проявлений у новорождённого, обусловленных пассивным трансплацентарным

переносом материнских аутоантител класса IgG (Lipozenčić и соавт., 2012; Amber и соавт., 2018).

Иммуноглобулины IgG активно транспортируются через плаценту посредством Fc-рецепторов (FcRn), преимущественно во II–III триместре беременности. В случае гестационного пемфигоида циркулирующие у матери антитела к BP180 могут проникать в системный кровоток плода (Amber и соавт., 2018).

После рождения эти антитела способны взаимодействовать с BP180 в коже новорождённого, что в редких случаях приводит к формированию напряжённых субэпидермальных пузырей или уртикарных элементов (Lipozenčić и соавт., 2012).

Особенности поражения новорождённого:

- развивается у небольшой доли детей (по разным данным, около 5–10 % случаев);
- элементы носят транзиторный характер;
- рубцевание не характерно;
- системных осложнений, как правило, не наблюдается;
- кожные проявления самостоятельно регрессируют в течение нескольких недель (Al-Fouzan и соавт., 2006; Lipozenčić и соавт., 2012).

Таким образом, поражение кожи новорождённого при гестационном пемфигоиде обусловлено не самостоятельным аутоиммунным процессом, а пассивной передачей материнских антител, и носит временный характер.

4.4.4. Диагностика

Диагностика гестационного пемфигоида основывается на совокупности клинических данных, результатов гистологического исследования и иммунологических методов.

Гистологическое исследование

При световой микроскопии выявляется субэпидермальный пузырь, формирующийся на уровне дермо-эпидермального соединения. В дерме определяется воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно эозинофилами. В ряде случаев могут выявляться эозинофильные микроабсцессы в области дермальных сосочков. Указанные морфологические признаки соответствуют субэпидермальному типу расслоения кожи и сходны с изменениями при буллёзном пемфигоиде.

Иммунопатологическое исследование

Прямая иммунофлуоресценция является ключевым диагностическим методом. Характерным признаком гестационного пемфигоида является линейное отложение компонента комплемента C3 вдоль дермо-эпидермального соединения, при этом интенсивность свечения C3 нередко превышает выраженность отложения IgG. Данный феномен отражает ведущую роль комплемент-опосредованного механизма повреждения.

Серологическая диагностика включает выявление циркулирующих аутоантител к BP180, преимущественно к его NC16A-домену. Титр антител

может коррелировать с клинической активностью заболевания и использоваться для мониторинга течения процесса.

Прогноз и акушерские аспекты

В большинстве случаев заболевание регрессирует после родоразрешения, однако в раннем послеродовом периоде возможны обострения, связанные с гормональными изменениями. Для гестационного пемфигоида характерна склонность к рецидивам при последующих беременностях, нередко с более ранним дебютом и более тяжёлым течением.

По данным клинических наблюдений, несколько повышается риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. В редких случаях возможно развитие транзиторного поражения кожи новорождённого, обусловленного трансплацентарным переносом материнских IgG-антител к BP180. Эти проявления носят временный характер и самостоятельно регрессируют по мере элиминации материнских иммуноглобулинов.

4.4.5. Лечение

Тактика лечения определяется выраженностью кожного процесса и сроком беременности.

При ограниченных формах заболевания и умеренной клинической активности показано применение высокоактивных топических глюкокортикостероидов, которые позволяют контролировать воспаление и уменьшить зуд.

При распространённом процессе или формировании напряжённых пузырей назначаются системные глюкокортикостероиды в дозе около 0,5 мг/кг/сут с последующей постепенной редукцией после достижения клинического контроля. Целью терапии является прекращение появления новых элементов и эпителизация существующих очагов.

Антигистаминные препараты могут применяться для уменьшения зуда.

В редких резистентных случаях допускается назначение азатиоприна, однако решение о применении иммуносупрессивной терапии принимается индивидуально с учётом срока беременности, потенциальных рисков для плода и необходимости мультидисциплинарного ведения пациентки.

4.5. Слизисто-доминантный (рубцующий) пемфигоид ((Mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid))

Слизисто-доминантный пемфигоид (ММР) — хронический аутоиммунный субэпидермальный пузырьный дерматоз, преимущественно поражающий слизистые оболочки и характеризующийся формированием рубцовых изменений (Chan и соавт., 2002; Amber и соавт., 2018).

Заболевание относится к группе аутоиммунных субэпидермальных пузырьных дерматозов и отличается от буллёзного пемфигоида выраженной склонностью к фиброзу и необратимым рубцовым осложнениям (Schmidt и Zillikens, 2013).

4.5.1. Этиология и иммунопатогенез

Рубцующийся (слизисто-доминантный) пемфигоид характеризуется продукцией аутоантител к различным компонентам дермо-эпидермального соединения, включая BP180 (коллаген XVII), BP230, ламинин-332, интегрин $\alpha\beta 4$ и, реже, коллаген VII. Антигенная гетерогенность является одной из характерных особенностей данного заболевания и определяет вариабельность клинических проявлений и иммунологических находок (Chan и соавт., 2002; Amber и соавт., 2018).

Иммунопатогенез заболевания связан с линейным отложением иммуноглобулинов класса IgG и/или компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны, активацией комплемент-опосредованного воспалительного каскада и развитием хронического лимфоцитарного воспаления в зоне дермо-эпидермального соединения. Персистирующее воспаление сопровождается стимуляцией фибробластов и формированием фиброза, что клинически проявляется рубцеванием поражённых слизистых оболочек (Schmidt и Zillikens, 2013).

В отличие от классического буллёзного пемфигоида, при котором воспалительный процесс чаще носит острый характер, при рубцующемся пемфигоиде иммунное повреждение имеет более хроническое течение, что объясняет выраженную склонность к прогрессирующему рубцеванию и развитию необратимых анатомических изменений (Amber и соавт., 2018).

4.5.2. Клиническая картина

Клиническая картина рубцующегося пемфигоида характеризуется преимущественным поражением слизистых оболочек. Наиболее часто вовлекается слизистая оболочка полости рта, где заболевание нередко проявляется десквамативным гингивитом (рис. 4.2.). Также могут поражаться конъюнктивы, слизистая носоглотки, гортани, пищевода и аногенитальной области (Chan и соавт., 2002). Поражение конъюнктивы проявляется хронической гиперемией, субэпителиальными пузырями и эрозиями с последующим развитием рубцовых изменений, включая формирование симблефарона и укорочение конъюнктивального свода; прогрессирование процесса может приводить к ограничению подвижности глазного яблока, сухому кератоконъюнктивиту и снижению зрения вплоть до слепоты при отсутствии своевременной терапии (рис. 4.3.).



Рис. 4.2. Десквамативный гингивит при рубцующемся пемфигоиде. На слизистой оболочке десны определяется диффузная эритема с участками эпителиальной десквамации и поверхностными эрозиями. Отмечается истончение эпителия и его частичное отслаивание, что является типичным проявлением слизисто-доминантного пемфигоида.



Рис. 4.3. Подострая стадия рубцующегося пемфигоида. Формирование симблефарона и укорочение свода конъюнктивы. На конъюнктиве определяется гиперемия, участки рубцовых изменений и формирование симблефарона — сращения между бульбарной и пальпебральной конъюнктивой. Подобные изменения характерны для слизисто-доминантного (рубцующегося) пемфигоида и отражают хроническое воспаление с последующим фиброзом.

Заболевание проявляется образованием болезненных эрозий, возникающих вследствие быстрого вскрытия субэпидермальных пузырей. Характерной особенностью является склонность к формированию рубцов, особенно при поражении глаз. Офтальмологические проявления включают развитие симблефарона, прогрессирующее сращение конъюнктивы и постепенное ограничение подвижности глазного яблока. При отсутствии своевременного лечения возможно прогрессирующее снижение зрения вплоть до слепоты (Schmidt и Zillikens, 2013).

Кожные проявления при слизисто-доминантном пемфигоиде выражены минимально либо полностью отсутствуют, что отличает данную форму от других субэпидермальных пузырных дерматозов (Amber и соавт., 2018).

Преимущественное поражение слизистых оболочек при mucous membrane pemphigoid (ММР) объясняется сочетанием иммунологических и анатомо-структурных факторов.

Во-первых, при данной форме заболевания нередко выявляются аутоантитела к ламинину-332 и интегрину $\alpha 6\beta 4$ — белкам, играющим особенно важную роль в адгезии эпителия именно слизистых оболочек. Экспрессия этих молекул и их функциональная значимость в слизистых тканях выше, чем в коже, что делает слизистые более уязвимыми к иммунному повреждению (Chan и соавт., 2002; Amber и соавт., 2018).

Во-вторых, слизистые оболочки обладают рядом анатомических особенностей:

- более тонкий эпителий;
- меньшая степень кератинизации (за исключением десны и твёрдого нёба);
- повышенная травматизация (жевание, речь, мимика);
- более выраженная васкуляризация.

Эти факторы способствуют более лёгкому расслоению тканей при нарушении структуры дермо-эпителиального соединения и поддерживают хроническое воспаление.

В-третьих, при ММР воспалительный процесс носит персистирующий характер, что сопровождается активацией фибробластов и развитием фиброза. Слизистые оболочки, в отличие от кожи, имеют ограниченные возможности к полноценной регенерации без рубцевания, особенно в области конъюнктивы, что объясняет склонность к формированию симблефарона и других рубцовых осложнений (Schmidt и Zillikens, 2013).

Таким образом, преимущественное поражение слизистых оболочек при рубцующемся пемфигоиде связано с антигенной специфичностью аутоантител, особенностями экспрессии молекул адгезии и анатомо-функциональными характеристиками слизистых тканей.

4.5.3. Гистология

Гистологическая картина рубцующегося пемфигоида характеризуется формированием субэпидермального пузыря на уровне дермо-эпидермального соединения. В подлежащей дерме определяется воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами с примесью эозинофилов. При

хроническом течении заболевания выявляются признаки фиброза, отражающие длительное персистирование воспалительного процесса и объясняющие склонность к рубцеванию слизистых оболочек (Schmidt и Zillikens, 2013).

4.5.4. Иммунологическая диагностика

Иммунологическая диагностика имеет ключевое значение в подтверждении диагноза рубцующегося пемфигоида. При проведении прямой иммунофлуоресценции выявляется линейное отложение иммуноглобулинов класса IgG и/или компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны. В отдельных случаях возможно обнаружение отложения IgA, что отражает антигенную гетерогенность заболевания (Chan и соавт., 2002).

Дополнительным диагностическим методом является исследование кожи с использованием техники salt-split skin. В большинстве случаев свечение определяется по «крыше» искусственно созданного пузыря, что соответствует локализации аутоантител к компонентам ламина люцида. При наличии антител к ламинину-332 возможны вариации распределения иммунных депозитов (Amber и соавт., 2018).

Серологическая диагностика менее чувствительна по сравнению с буллёзным пемфигоидом, поскольку спектр антигенов при MMP более разнообразен, а титры циркулирующих антител нередко невысоки (Schmidt и Zillikens, 2013).

4.5.5. Особенности течения

Рубцующийся пемфигоид характеризуется хроническим прогрессирующим течением с тенденцией к постепенному нарастанию фиброзных изменений. Даже при умеренной воспалительной активности возможно формирование рубцов, что определяет высокий риск функциональных нарушений и инвалидизации. Особое клиническое значение имеет поражение глаз, гортани и пищевода, поскольку данные локализации ассоциированы с развитием тяжёлых осложнений, включая нарушение зрения, стеноз дыхательных путей и дисфагию. В связи с этим раннее начало системной терапии рассматривается как принципиально важный фактор профилактики необратимых последствий (Chan и соавт., 2002; Hertl и соавт., 2015).

4.5.6. Принципы лечения

Терапевтическая тактика при рубцующемся пемфигоиде определяется степенью риска рубцовых осложнений и локализацией поражения. Согласно международным рекомендациям, пациенты стратифицируются на группы низкого и высокого риска (Hertl и соавт., 2015; Amber и соавт., 2018).

При ограниченном поражении слизистой оболочки полости рта без признаков прогрессирующего рубцевания возможно применение высокоактивных топических глюкокортикостероидов и местной противовоспалительной терапии под динамическим наблюдением.

При поражении глаз, гортани или пищевода, а также при прогрессирующем рубцевании показана системная иммуносупрессивная терапия. В качестве базисных препаратов применяются системные

глюкокортикостероиды в сочетании со стероид-сберегающими средствами, такими как азатиоприн или микофенолата мофетил. При тяжёлом офтальмологическом поражении может использоваться циклофосфамид. В резистентных случаях рассматривается назначение ритуксимаба как таргетной терапии.

Ведение пациентов должно осуществляться в мультидисциплинарном формате с обязательным участием офтальмолога, оториноларинголога и, при необходимости, гастроэнтеролога.

4.6. Линейный IgA-буллёзный дерматоз ((Linear IgA bullous dermatosis, LABD)

Линейный IgA-буллёзный дерматоз — редкий аутоиммунный субэпидермальный пузырьный дерматоз, характеризующийся линейным отложением IgA вдоль базальной мембраны. Заболевание может возникать у детей и взрослых и рассматривается как отдельная нозологическая форма в спектре аутоиммунных буллёзных дерматозов (Hashimoto и соавт., 2023; Schmidt и Zillikens, 2013).

4.6.1. Этиология и иммунопатогенез

В основе линейного IgA-буллёзного дерматоза лежит продукция аутоантител класса IgA к компонентам дермо-эпидермального соединения, преимущественно к фрагментам BP180 (включая LAD-1), а также к другим антигенам базальной мембраны (Hashimoto и соавт., 2023; Christophoridis и соавт., 2000).

В клинической практике выделяют детскую и взрослую формы заболевания. У детей заболевание традиционно обозначают как хронический буллёзный дерматоз детского возраста (linear IgA dermatosis of childhood LAD или chronic bullous disease of childhood (CBDC), тогда как термин linear IgA bullous dermatosis (LABD) чаще используется для описания формы, развивающейся у взрослых пациентов. Несмотря на различия в возрасте дебюта, иммунопатогенетические механизмы обеих форм являются сходными.

Связывание IgA с антигенами базальной мембраны приводит к активации нейтрофилов через Fcα-рецепторы, высвобождению протеолитических ферментов и разрушению структур дермо-эпидермального соединения с формированием субэпидермального пузыря. В отличие от буллёзного пемфигоида, воспалительная реакция при LABD носит преимущественно нейтрофильный характер, тогда как эозинофильный компонент выражен значительно меньше (Schmidt и Zillikens, 2013; Amber и соавт., 2018).

Заболевание может быть идиопатическим либо лекарственно-индуцированным. Наиболее известным триггером является ванкомицин; лекарственно-индуцированная форма имеет определённые клинические и иммунологические особенности и, как правило, регрессирует после отмены препарата (Chanal и соавт., 2013).

4.6.2. Клиническая картина

Клинические проявления линейного IgA-буллёзного дерматоза характеризуются появлением напряжённых пузырей на эритематозном фоне, которые нередко располагаются кольцевидно или дугообразно. Описывается характерный феномен «string of pearls» («нить жемчуга») — формирование пузырей по периферии эритематозной бляшки (Ingen-Housz-Oro, 2011; Amber и соавт., 2018).

Формирование так называемых «гирлянд» или кольцевидных структур связано с центробежным распространением воспалительного процесса. Первичный пузырь вскрывается или частично регрессирует в центральной части очага, тогда как по периферии продолжается иммунное повреждение базальной мембраны с образованием новых субэпидермальных пузырей. Повторяющееся формирование пузырей по краю очага придаёт элементам характерный полициклический или гирляндобразный вид (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Линейный IgA-дерматоз детского возраста (chronic bullous disease of childhood). На коже тыла стопы определяются напряжённые пузыри, расположенные кольцевидно с формированием характерных полициклических структур по типу «нить жемчуга» («string of pearls»). Центральная часть очага частично регрессирует с образованием эрозии и корки, тогда как по периферии формируются новые субэпидермальные пузыри, придающие элементу гирляндобразный вид.

У детей (форма, обозначаемая как linear IgA dermatosis of childhood) высыпания чаще локализуются на нижней части туловища, ягодицах и в промежности. Течение в педиатрической группе обычно более благоприятное, заболевание нередко имеет ограниченный характер и может спонтанно регрессировать в подростковом возрасте. Рубцевание для детской формы нехарактерно.

У взрослых пациентов процесс может носить более генерализованный характер и протекать хронически-рецидивирующе. Слизистые оболочки могут

вовлекаться, однако выраженное рубцевание для LABD в целом нехарактерно, что отличает его от слизисто-доминантного пемфигоида (Schmidt и Zillikens, 2013).

4.6.3. Диагностика

Диагностика линейного IgA-буллёзного дерматоза основывается на совокупности клинической картины, результатов гистологического исследования и данных иммунопатологических методов. Решающее значение имеет прямая иммунофлуоресценция.

Гистологическое исследование

При световой микроскопии определяется субэпидермальный пузырь, формирующийся на уровне дермо-эпидермального соединения. В дерме выявляется выраженный воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов. Характерным признаком являются нейтрофильные микроабсцессы в области дермальных сосочков. Эозинофильный компонент, как правило, выражен значительно слабее, чем при буллёжном пемфигоиде, что отражает различия в иммунопатогенезе данных заболеваний (Amber и соавт., 2018).

Иммунопатологическое исследование

Прямая иммунофлуоресценция является диагностическим методом выбора. Типичным и диагностически значимым признаком является линейное отложение иммуноглобулина класса IgA вдоль базальной мембраны. Данный феномен рассматривается как патогномоничный для линейного IgA-дерматоза (Schmidt и Zillikens, 2013; Hashimoto и соавт., 2023).

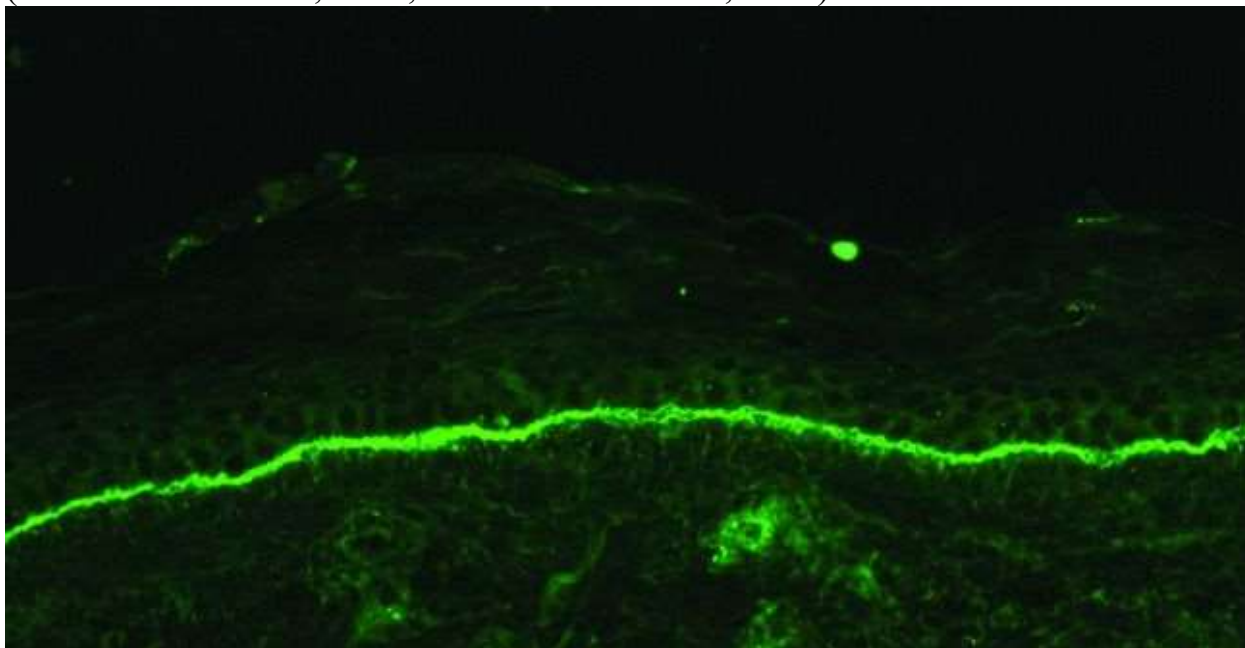


Рис. 4.5. Прямая иммунофлуоресценция при линейном IgA-буллёжном дерматозе. На препарате перилезиональной кожи определяется интенсивное линейное отложение иммуноглобулина класса IgA. Свечение носит непрерывный, чётко очерченный характер и локализуется по линии базальной мембраны.

При использовании методики salt-split skin распределение иммунных депозитов может определяться как по «крыше», так и по «дну» искусственно

созданного пузыря, что связано с антигенной гетерогенностью заболевания и различной локализацией мишеней аутоантител (Amber и соавт., 2018).

Серологическая диагностика

Серологические методы обладают меньшей чувствительностью по сравнению с прямой иммунофлуоресценцией. Циркулирующие IgA-антитела выявляются не у всех пациентов, а их титр не всегда коррелирует с клинической активностью заболевания (Christophoridis и соавт., 2000).

4.6.4. Принципы лечения

Тактика лечения линейного IgA-буллёзного дерматоза определяется возрастом пациента, степенью распространённости кожного процесса, вовлечением слизистых оболочек и выраженностью симптомов.

Терапия первой линии

Препаратом выбора как у взрослых, так и у детей является **дапсон**, обладающий выраженным анти-нейтрофильным действием и способностью быстро подавлять воспалительную активность. Клиническое улучшение нередко отмечается уже в течение 48–72 часов.

Перед назначением дапсона обязательна оценка уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в связи с риском гемолитической анемии. Также требуется контроль гемоглобина, ретикулоцитов и метгемоглобина в динамике (Amber и соавт., 2018; Schmidt и Zillikens, 2013).

Рекомендуемые дозировки:

- У детей: 0,5–2 мг/кг/сут внутрь с постепенным титрованием дозы.
- У взрослых: 50–100 мг/сут, при необходимости до 150 мг/сут.

У детей лечение обычно проводится до достижения стойкой ремиссии с последующим постепенным снижением дозы. Детская форма часто имеет более благоприятное течение и может быть отменена через несколько лет без рецидива.

Лёгкая форма

При ограниченных кожных проявлениях возможно применение:

- высокоактивных топических глюкокортикостероидов,
- коротких курсов системных ГКС при выраженном воспалении.

Среднетяжёлая и тяжёлая форма

При генерализованном процессе, выраженном зуде или поражении слизистых оболочек применяются:

- дапсон в терапевтической дозе,
- системные глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) с последующей редукцией,
- при недостаточной эффективности — добавление стероид-сберегающих средств.

Альтернативная терапия

При противопоказаниях к дапсону (дефицит Г-6-ФДГ, выраженная анемия) или плохой переносимости возможны:

- сульфapiидин,
- сульфаметоксипиридазин,
- микофенолата мофетил,

- азатиоприн,
- в резистентных случаях — ритуксимаб (описан в отдельных клинических наблюдениях).

Лекарственно-индуцированная форма

При подозрении на лекарственно-индуцированный LABD первоочередной мерой является отмена предполагаемого триггерного препарата (чаще всего ванкомицина). В ряде случаев после отмены лекарства возможна полная регрессия высыпаний без необходимости длительной иммуносупрессии (Chanal и соавт., 2013).

Особенности течения у детей

Детская форма (CBDC) в большинстве случаев имеет более благоприятный прогноз. Заболевание может протекать волнообразно, однако у значительной части пациентов отмечается спонтанная ремиссия в подростковом возрасте. Рубцевание и тяжёлые системные осложнения нехарактерны.

4.7. Приобретённый буллёзный эпидермолиз (Epidermolysis Bullosa Acquisita, EBA)

Приобретённый буллёзный эпидермолиз (EBA) — редкий аутоиммунный субэпидермальный пузырьный дерматоз, обусловленный продукцией аутоантител к коллагену VII — основному компоненту якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения. Впервые коллаген VII был идентифицирован как аутоантиген при данном заболевании в 1984 году, что стало ключевым этапом в понимании патогенеза EBA (Woodley и соавт., 1984).

Коллаген VII локализуется в зоне *sublamina densa* и обеспечивает прочную фиксацию базальной мембраны к дерме. Иммунное повреждение этого белка приводит к разрушению *anchoring fibrils* и формированию субэпидермального пузыря на глубоком уровне дермо-эпидермального соединения (Schmidt и Zillikens, 2013; Miyamoto и соавт., 2022).

4.7.1. Этиология

Этиология приобретённого буллёзного эпидермолиза окончательно не установлена. Заболевание рассматривается как результат утраты иммунологической толерантности к коллагену VII — основному компоненту якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения.

Предполагается, что развитие заболевания связано с сочетанием генетической предрасположенности и внешних триггерных факторов. В ряде исследований описана ассоциация EBA с определёнными HLA-аллелями, что свидетельствует о роли антигенпрезентации в формировании аутоиммунного ответа. Дополнительными факторами могут выступать хронические воспалительные заболевания кишечника (особенно болезнь Крона), инфекции, изменения микробиоты и другие состояния, сопровождающиеся системной иммунной активацией (Hallel-Halevy и соавт., 2001; Miyamoto и соавт., 2022).

Таким образом, EBA возникает вследствие потери иммунной толерантности к собственному структурному белку дермо-эпидермального соединения, что приводит к формированию аутоантительного ответа.

4.7.2. Иммунопатогенез

Иммунопатогенез ЕВА включает несколько последовательных этапов.

Первоначально происходит утрата толерантности к коллагену VII. Антиген-презентирующие клетки активируют CD4⁺ Т-хелперы, что стимулирует дифференцировку аутореактивных В-лимфоцитов и образование плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела преимущественно классов IgG1 и IgG3, реже IgA.

Аутоантитела связываются с коллагеном VII в зоне sublamina densa дермо-эпидермального соединения. Формируются иммунные комплексы, что приводит к активации комплемента (преимущественно C3 и C5). Образующиеся фрагменты комплемента (в частности C5a) индуцируют хемотаксис и активацию нейтрофилов.

Активированные нейтрофилы взаимодействуют с Fcγ-рецепторами, распознающими Fc-фрагменты иммуноглобулинов, и высвобождают протеолитические ферменты, реактивные формы кислорода и провоспалительные цитокины. Это приводит к разрушению якорных фибрилл, состоящих из коллагена VII, и нарушению связи между эпидермисом и дермой.

В результате формируется субэпидермальный пузырь, локализующийся ниже lamina densa. Глубокий уровень расслоения объясняет клинические особенности ЕВА — склонность к формированию атрофических рубцов и милиумов после заживления.

Таким образом, ЕВА представляет собой комплемент-опосредованный, нейтрофил-зависимый аутоиммунный процесс, направленный против структур anchoring fibrils дермо-эпидермального соединения (Woodley и соавт., 1984; Gupta и соавт., 2012; Miyamoto и соавт., 2022).

При буллёзном пемфигоиде и слизисто-доминантном пемфигоиде антигены локализуются преимущественно в пределах lamina lucida. При ЕВА мишенью является коллаген VII, расположенный в зоне sublamina densa. Поэтому зона расслоения располагается глубже, что клинически проявляется более выраженным рубцеванием и сходством с дистрофическим врождённым эпидермолизом. Данные механизмы схематически представлены на рисунке 4.6.

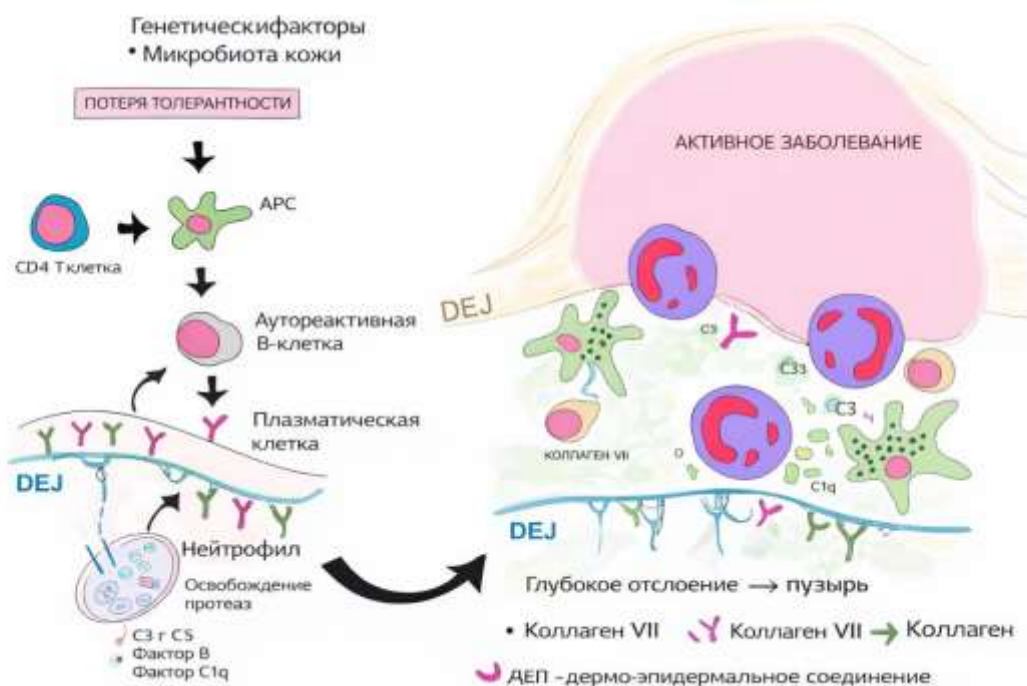


Рис. 4.6. Иммунопатогенез приобретённого буллёзного эпидермолиза (ЕВА). Схематически представлена утрата иммунологической толерантности к коллагену VII с последующей активацией антиген-презентирующих клеток, CD4⁺ Т-лимфоцитов и аутореактивных В-клеток. Образующиеся аутоантитела (IgG1, IgG3) связываются с коллагеном VII в зоне дермо-эпидермального соединения (ДЕЖ), активируют комплемент (C3, C5) и индуцируют нейтрофильное воспаление. Высвобождение протеаз и медиаторов воспаления приводит к разрушению якорных фибрилл и формированию глубокого субэпидермального пузыря.

4.7.2. Клиническая картина

Клинические проявления приобретённого буллёзного эпидермолиза отличаются выраженным полиморфизмом. В настоящее время выделяют классическую (механобуллёзную) и воспалительную формы заболевания, которые отражают различия в патогенетических механизмах и клиническом течении (Hallel-Halevy и соавт., 2001; Miyamoto и соавт., 2022).

Классическая (механобуллёзная) форма

Классическая форма характеризуется появлением напряжённых пузырей на клинически неизменённой или минимально изменённой коже, преимущественно в зонах хронической механической травматизации — на тыльной поверхности кистей, пальцах, локтях, коленях, голенях и стопах. Пузыри могут возникать после незначительного трения или давления. Классическая механобуллёзная форма ЕВА представлена пузырями и эрозиями в зонах хронической травматизации, преимущественно на тыльной поверхности кистей. Заживление сопровождается формированием атрофических рубцов и милиумов, что придаёт коже характерный «рубцово-дистрофический» вид (рис. 4.7., 4.8).

После вскрытия пузырей формируются эрозии, заживление которых происходит с образованием атрофических рубцов. Характерным признаком являются милиумы — мелкие белесоватые кисты, возникающие на месте ранее

существовавших пузырей. При длительном течении возможно развитие дистрофии ногтевых пластин, их утолщение, ломкость или полная утрата. В отдельных случаях описываются алопеция и стойкие рубцовые изменения кожи (Chikin и соавт., 2015; Gupta и соавт., 2012).

Клиническая картина данной формы напоминает дистрофический врождённый эпидермолиз, что обусловлено поражением якорных фибрилл коллагена VII.

Воспалительная форма

Воспалительная форма может имитировать буллёзный пемфигоид или слизисто-доминантный пемфигоид. Пузыри возникают на эритематозном фоне, сопровождаются выраженным воспалением, зудом и перифокальной инфильтрацией. Возможны уртикарные элементы и генерализованное распространение высыпаний.

У части пациентов отмечается поражение слизистых оболочек — полости рта, пищевода, конъюнктивы. При вовлечении слизистых возможно формирование рубцовых изменений, однако рубцевание менее предсказуемо, чем при классической форме. Дифференциальная диагностика с другими субэпидермальными дерматозами требует проведения прямой иммунофлуоресценции и исследования с использованием salt-split skin (Schmidt и Zillikens, 2013; Miyamoto и соавт., 2022).



Рис. 4.7.



Рис. 4.8.

4.7. Классическая (механобуллёзная) форма ЕВА. Поражение тыльной поверхности кисти. Видны множественные атрофические рубцы после вскрытых пузырей, очаги поствоспалительной гипо- и гиперпигментации, единичные милиумы. Локализация в зоне механической травматизации является характерным клиническим признаком заболевания.

4.8. Рубцовые изменения при ЕВА. Выраженные атрофические рубцы на тыльной поверхности кисти, формирующиеся после повторных пузырных элементов. Отмечается истончение кожи, сглаженность кожного рисунка и плотные фиброзные изменения, что отражает глубокий уровень расслоения (ниже lamina densa) и разрушение якорных фибрилл коллагена VII.

Заболевание имеет хроническое, рецидивирующее течение. Обострения могут провоцироваться травмой, инфекциями или системным воспалением. У части пациентов выявляется ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника, преимущественно с болезнью Крона (Gupta и соавт., 2012).

Тяжесть заболевания варьирует от локализованных форм до распространённого поражения кожи и слизистых оболочек с формированием стойких рубцовых изменений.

4.7.3. Диагностика

Диагностика приобретённого буллёзного эпидермолиза основывается на совокупности клинических данных, результатов гистологического исследования и иммунопатологических методов. Морфологическая картина при световой микроскопии не является специфичной и требует обязательного иммунологического подтверждения (Gupta и соавт., 2012; Chikin и соавт., 2015).

Гистологическое исследование

При световой микроскопии определяется субэпидермальный пузырь. В классической (механобуллёзной) форме воспалительный инфильтрат может быть минимальным или отсутствовать. Воспалительные варианты характеризуются наличием нейтрофилов и эозинофилов в верхних отделах дермы. Возможны признаки вторичного фиброза при хроническом течении. Однако гистологическая картина неспецифична и не позволяет достоверно дифференцировать ЕВА от других субэпидермальных пузырных дерматозов.

Иммунологическая диагностика

Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) перилезиональной кожи выявляет линейное отложение IgG и/или C3 вдоль базальной мембраны дермо-эпидермального соединения.

Ключевое диагностическое значение имеет методика salt-split skin. При ЕВА иммунные депозиты локализуются по «дну» искусственно созданного пузыря, что отражает расположение коллагена VII в зоне sublamina densa. Данный признак позволяет дифференцировать ЕВА от буллёзного пемфигоида, при котором отложение антител определяется по «крыше» искусственного пузыря (Schmidt и Zillikens, 2013; Miyamoto и соавт., 2022).

Для подтверждения диагноза могут применяться дополнительные методы, включая иммуноблоттинг и ELISA с использованием рекомбинантного коллагена VII, позволяющие выявить циркулирующие антитела к коллагену VII (Gupta и соавт., 2012).

4.7.4. Принципы лечения

Терапия приобретённого буллёзного эпидермолиза представляет значительные трудности, поскольку заболевание характеризуется хроническим, нередко резистентным течением и глубокой локализацией иммунного повреждения. Подход к лечению определяется клинической формой заболевания, степенью активности воспаления, выраженностью рубцовых изменений и вовлечением слизистых оболочек (Gupta и соавт., 2012; Miyamoto и соавт., 2022).

При воспалительных вариантах ЕВА, сопровождающихся выраженной инфильтрацией и активным образованием пузырей, основой терапии являются системные глюкокортикостероиды. Преднизолон назначается в дозе 0,5–1 мг/кг/сут с последующим постепенным снижением после достижения клинического контроля. Однако монотерапия глюкокортикостероидами часто

оказывается недостаточной для поддержания ремиссии, что требует подключения стероид-сберегающих иммуносупрессивных средств.

В качестве препаратов второй линии применяются азатиоприн, микофенолата мофетил и метотрексат. Эти препараты позволяют снизить дозу системных глюкокортикостероидов и уменьшить риск их длительных побочных эффектов. Выбор конкретного средства определяется сопутствующей патологией, переносимостью и опытом клинициста (Gupta и соавт., 2012).

В тяжёлых и рефрактерных случаях, особенно при распространённом поражении кожи и слизистых оболочек, могут использоваться циклофосфамид, внутривенные иммуноглобулины и ритуксимаб. Анти-CD20-терапия рассматривается как перспективный вариант при выраженной аутоантительной активности, поскольку направлена на элиминацию В-клеток — источника продукции антител к коллагену VII. В отдельных клинических ситуациях применяется плазмаферез, позволяющий временно снизить уровень циркулирующих аутоантител (Miyamoto и соавт., 2022).

Следует подчеркнуть, что классическая механобуллёзная форма ЕВА, при которой воспалительный компонент выражен минимально, нередко менее чувствительна к иммуносупрессивной терапии. Это связано с тем, что ключевым патогенетическим звеном является структурное повреждение якорных фибрилл коллагена VII, расположенных в зоне *sublamina densa*. Даже при подавлении активного воспаления сформированные рубцовые изменения сохраняются, а заживление новых элементов сопровождается образованием атрофических рубцов и милиумов (Hallel-Halevy и соавт., 2001).

Всем пациентам рекомендуется минимизация механической травматизации кожи, тщательный уход за эрозивными поверхностями и профилактика вторичной инфекции. При наличии ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника терапия основного заболевания может способствовать уменьшению активности кожного процесса.

Таким образом, лечение ЕВА требует длительного наблюдения и поэтапной коррекции терапии, а достижение полной стойкой ремиссии возможно не во всех случаях.

4.8. Сравнительная характеристика субэпидермальных аутоиммунных пузырных дерматозов

Несмотря на общность морфологического признака — формирование субэпидермального пузыря, различные аутоиммунные пузырные дерматозы существенно отличаются по антигенной мишени, уровню расслоения в зоне дермо-эпидермального соединения, типу иммунного ответа и клиническому течению.

Буллёзный пемфигOID и гестационный пемфигOID характеризуются поражением структур *lamina lucida* и доминированием IgG-опосредованного эозинофильного воспаления. Слизисто-доминантный пемфигOID отличается склонностью к хроническому рубцеванию слизистых оболочек вследствие персистирующего воспалительного процесса. Линейный IgA-дерматоз обусловлен преимущественно IgA-опосредованным нейтрофильным

воспалением и чаще протекает без выраженного рубцевания. Наиболее глубокий уровень расслоения наблюдается при приобретённом буллёзном эпидермолизе, где мишенью является коллаген VII, локализованный в зоне sublamina densa, что определяет склонность к формированию атрофических рубцов и милиумов.

Ключевым этапом дифференциальной диагностики всех форм является исследование с использованием методики salt-split skin, позволяющее определить уровень фиксации иммунных депозитов.

Сравнительная характеристика основных субэпидермальных аутоиммунных пузырных дерматозов представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Сравнительная характеристика субэпидермальных аутоиммунных буллёзных дерматозов

Критерий	BP	PG	MMP	LABD	EBA
Осн. Ag	BP180, BP230	BP180 (NC16A)	BP180, LM332, $\alpha 6\beta 4$	BP180 (LAD-1)	Col VII
Уровень расслоения	LL	LL	LL	LL	SLD
Преобл. Ig	IgG	IgG	IgG $\pm$ IgA	IgA	IgG
Эффекторные клетки	Eo	Eo	Ly $\pm$ Eo	Neu	Neu
Рубцевание	—	—	+++	—	+++
Слизистые	$\pm$	—	+++	$\pm$	$\pm$
Терапия 1-й линии	ГКС	ГКС	ИС	Дапсон	ГКС+ИС

Примечания: BP — буллёзный пемфигоид; PG — гестационный пемфигоид; MMP — слизисто-доминантный (рубцующийся) пемфигоид; LABD — линейный IgA-буллёзный дерматоз; EBA — приобретённый буллёзный эпидермолиз; Ag — аутоантиген; Col VII — коллаген VII; LL — lamina lucida; SLD — sublamina densa; Ig — иммуноглобулины; Eo — эозинофилы; Neu — нейтрофилы; Ly — лимфоциты; ГКС — глюкокортикостероиды; ИС — иммуносупрессия.

Таким образом, определение аутоантигена и уровня расслоения в зоне дермо-эпидермального соединения имеет принципиальное значение для точной диагностики и выбора терапевтической тактики при субэпидермальных аутоиммунных пузырных дерматозах.

Глава 5. Иммунокомплексные пузырьные дерматозы

5.1. Общая характеристика иммунокомплексных поражений кожи

Иммунокомплексные пузырьные дерматозы представляют собой группу заболеваний, при которых повреждение кожи обусловлено отложением циркулирующих иммунных комплексов с последующей активацией комплемента и развитием воспалительной реакции в дерме.

В отличие от пемфигусов и пемфигоидов, где аутоантитела направлены против структурных белков эпидермиса или дермоэпидермального соединения, при иммунокомплексных дерматозах первичным звеном является образование и фиксация иммуноглобулин-содержащих комплексов в сосочковом слое дермы (Amber и соавт., 2018; Hashimoto и соавт., 2023).

Патогенетический каскад включает:

- образование IgA-содержащих иммунных комплексов;
- их гранулярное отложение в сосочках дермы;
- активацию комплемента;
- хемотаксис нейтрофилов;
- высвобождение протеаз;
- повреждение базальной мембраны и формирование субэпидермального пузыря.

Классическим представителем данной группы является герпетиформный дерматит Дюринга.

5.2. Герпетиформный дерматит Дюринга

5.2.1. Определение и место в классификации

Герпетиформный дерматит Дюринга (dermatitis herpetiformis, DH) — хронический рецидивирующий иммунокомплексный субэпидермальный пузырьный дерматоз, ассоциированный с глютен-чувствительной энтеропатией (Zane, 2005; Reunala и соавт., 2021).

Согласно современной классификации аутоиммунных буллёзных дерматозов, DH относится к субэпидермальным IgA-опосредованным заболеваниям (Hashimoto и соавт., 2023).

Герпетиформный дерматит Дюринга (dermatitis herpetiformis, DH) — хронический рецидивирующий иммунокомплексный субэпидермальный пузырьный дерматоз, ассоциированный с глютен-чувствительной энтеропатией (Zane, 2005; Reunala и соавт., 2021).

Согласно современной классификации аутоиммунных буллёзных дерматозов, DH относится к субэпидермальным IgA-опосредованным заболеваниям (Hashimoto и соавт., 2023).

5.2.2. Эпидемиология

Заболеваемость и распространённость варьируют в зависимости от региона. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в Финляндии и других странах Северной Европы (Salmi и соавт., 2011).

По данным длительного 40-летнего проспективного исследования, заболеваемость ДН имеет тенденцию к снижению, что связывают с улучшением диагностики целиакии и ранним назначением безглютеновой диеты (Salmi и соавт., 2011).

5.2.3. Иммунопатогенез

Ключевым этапом в понимании патогенеза герпетиформного дерматита стало открытие эпидермальной трансглутаминазы (TG3) как основного аутоантигена заболевания (Sárdy и соавт., 2002). Это позволило окончательно доказать, что ДН является IgA-опосредованным аутоиммунным процессом, тесно связанным с глютен-чувствительной энтеропатией.

Инициация иммунного ответа в кишечнике

Патогенетический процесс начинается в слизистой оболочке тонкой кишки при экспозиции глютена у генетически предрасположенных лиц (HLA-DQ2/DQ8) (Zone, 2005; Reunala и соавт., 2021).

Под действием тканевой трансглутаминазы (tTG, TG2) происходит деамидирование глиадиновых пептидов, что повышает их иммуногенность. Модифицированные пептиды представляются антиген-презентирующими клетками Т-лимфоцитам, что запускает активацию CD4⁺ Т-клеток, стимуляцию В-клеточного ответа, продукцию IgA-антител к tTG.

Таким образом формируется аутоиммунный ответ, первоначально направленный против TG2 в кишечнике (Zone, 2005).

Формирование антител к эпидермальной трансглутаминазе (TG3)

У пациентов с ДН аутоантительный ответ приобретает дополнительную направленность — против эпидермальной трансглутаминазы (TG3), которая является основным кожным аутоантигеном (Sárdy и соавт., 2002).

Считается, что, анти-TG2 ответ предшествует анти-TG3, происходит эпитоп-спрединг и формирование перекрёстной аутоиммунной реакции, а анти-TG3 IgA циркулируют в крови и обладают способностью образовывать иммунные комплексы (Reunala и соавт., 2021).

TG3 экспрессируется в эпидермисе, однако при ДН ключевое значение имеет не внутриклеточная экспрессия, а фиксация циркулирующих IgA-TG3-комплексов в сосочковом слое дермы.

Отложение IgA и формирование иммунных комплексов

Характерной особенностью ДН является гранулярное отложение IgA в верхних отделах дермы, преимущественно в сосочках (Reunala и соавт., 2015; Görög и соавт., 2021).

IgA образуют комплексы с TG3, которые, депонируются в зоне дермоэпидермального соединения, устойчиво фиксируются в сосочковом слое дермы, сохраняются даже при клинической ремиссии.

Важно подчеркнуть, что депозиты IgA могут сохраняться в коже длительное время даже после начала безглютеновой диеты, что указывает на их высокую стабильность (Reunala и соавт., 2021).

Активация комплемента и нейтрофильный каскад

После фиксации IgA-комплексов происходит активация комплемента, преимущественно по альтернативному пути (Zone, 2005).

Это сопровождается образованием C3a и C5a, выраженным хемотаксисом нейтрофилов, миграцией нейтрофилов в сосочки дермы.

Нейтрофилы формируют микроабсцессы в сосочковом слое, что является гистологическим маркером заболевания (Amber и соавт., 2018).

Активация нейтрофилов приводит к высвобождению протеолитических ферментов, эластазы, металлопротеиназ и реактивных форм кислорода.

Эти медиаторы вызывают повреждение компонентов базальной мембраны и приводят к субэпидермальному расслоению.

Механизм формирования пузыря

Пузыреобразование при ДН является вторичным воспалительным процессом.

В отличие от буллёзного пемфигоида, где антитела направлены против структурных белков гемидесмосом, при ДН:

отсутствует прямое аутоантительное повреждение BP180 или BP230;

не наблюдается линейное свечение по базальной мембране;

расслоение формируется вследствие нейтрофильной деструкции сосочкового слоя дермы (Amber и соавт., 2018; Hashimoto и соавт., 2023).

Таким образом, пузырь при ДН, субэпидермальный и формируется на фоне нейтрофильного воспаления, что является следствием иммунокомплексного повреждения.

Связь кишечного и кожного иммунного ответа

ДН представляет собой модель системного аутоиммунного процесса, при котором первичный иммунный ответ инициируется в кишечнике, аутоантитела циркулируют системно, и клиническая манифестация развивается в коже.

Прекращение экспозиции глютена приводит к снижению титров анти-TG2 и анти-TG3 антител и постепенному уменьшению кожных проявлений (Reunala и соавт., 2021; Görög и соавт., 2021).

Эти данные подтверждают патогенетическую роль глютена и объясняют эффективность строгой безглютеновой диеты.

Таким образом, иммунопатогенез герпетиформного дерматита представляет собой последовательный каскад глютен-индуцированного аутоиммунного ответа в кишечнике с образованием IgA к тканевой (TG2) и эпидермальной (TG3) трансглутаминазам, формированием и гранулярным отложением IgA-TG3 иммунных комплексов в сосочковом слое дермы, последующей активацией комплемента, нейтрофильным воспалением и вторичным субэпидермальным расслоением, что отражает его сущность как IgA-опосредованного иммунокомплексного дерматоза, демонстрирующего тесную патогенетическую связь кишечной и кожной аутоиммунной патологии (Sárdy и соавт., 2002; Reunala и соавт., 2021).

5.2.4. Клиническая картина

Герпетиформный дерматит характеризуется хроническим рецидивирующим течением и выраженным зудом, который является ведущим и

зачастую наиболее изнуряющим симптомом заболевания (Reunala и соавт., 2021). В ряде случаев зуд и жжение предшествуют появлению видимых кожных элементов, что отражает раннюю воспалительную активность в сосочковом слое дермы.



Рис. 5.1. Герпетиформный дерматит Дюринга. Поражение разгибательной поверхности локтевого сустава. На представленном изображении визуализируются сгруппированные папуло-везикулёзные элементы на разгибательной поверхности локтевого сустава, что является типичной локализацией для герпетиформного дерматита. В центре очага отмечаются мелкие эрозии и серозно-геморрагические корки, сформировавшиеся вследствие разрушения везикул и расчесов. По периферии сохраняются отдельные розово-эритематозные папулы и мелкие везикулы, располагающиеся группами.

Клиническая картина отличается полиморфизмом высыпаний. Типичными элементами являются мелкие напряжённые везикулы, папулы и папуло-везикулы, располагающиеся сгруппировано, что обусловило использование термина «герпетиформный». Однако заболевание не имеет отношения к вирусной инфекции и не сопровождается типичной для герпеса эволюцией элементов. Вследствие интенсивного зуда и постоянной травматизации кожи пациенты нередко расчёсывают высыпания уже на ранней стадии их развития, поэтому при осмотре чаще выявляются эксфолиации, геморрагические корки, эрозии и участки поствоспалительной гиперпигментации, тогда как интактные везикулы могут отсутствовать или встречаться в небольшом количестве (Antiga и соавт., 2013).

Для герпетиформного дерматита характерна симметричная локализация высыпаний. Наиболее типичными зонами поражения являются разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, ягодичная область, пояснично-крестцовая зона, плечи и волосистая часть головы (рис. 5.1). Такая избирательность локализации считается клиническим маркером заболевания и помогает в дифференциальной диагностике с другими субэпидермальными пузырьными дерматозами (Reunala и соавт., 2021). Лицо и передняя поверхность туловища поражаются реже. Слизистые оболочки вовлекаются крайне редко, что является важным отличительным признаком по сравнению с пемфигусами и некоторыми формами пемфигоидов (Amber и соавт., 2018).

Интенсивность зуда может быть диспропорциональна количеству видимых элементов. Он нередко нарушает сон, снижает качество жизни и является основной причиной обращения пациента за медицинской помощью. При длительном течении заболевания на фоне постоянной травматизации могут формироваться очаги лихенификации.

Несмотря на тесную ассоциацию герпетиформного дерматита с глютенчувствительной энтеропатией, выраженная гастроэнтерологическая симптоматика наблюдается лишь у части пациентов. У большинства больных кишечные проявления отсутствуют либо имеют субклинический характер, однако морфологические признаки атрофии ворсинок тонкой кишки выявляются при целенаправленном обследовании (Reunala и соавт., 2021). Это подчёркивает кожную доминанту клинической манифестации заболевания.

Течение герпетиформного дерматита хроническое, с периодами обострения и относительной ремиссии. Безглютеновая диета приводит к постепенному снижению частоты рецидивов и выраженности кожных проявлений, однако полная клиническая ремиссия может развиваться в течение месяцев или даже лет, что отражает медленную элиминацию иммунных депозитов из кожи (Reunala и соавт., 2021).

5.2.5. Диагностика

Диагностика герпетиформного дерматита основывается на совокупности клинических, морфологических и иммунологических данных, при этом решающее значение имеет прямая иммунофлуоресценция (ПИФ), позволяющая выявить характерные гранулярные депозиты IgA в сосочковом слое дермы (Götgö и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

Клиническое подозрение

Основанием для диагностики является типичная клиническая картина: интенсивный зуд, симметричные сгруппированные папуло-везикулёзные элементы на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах и пояснично-крестцовой области, а также преобладание эскориаций и корок вследствие выраженного зуда (Reunala и соавт., 2021; Antiga и соавт., 2013).

При наличии такой клинической картины особенно у пациентов молодого и среднего возраста необходимо исключать герпетиформный дерматит даже при отсутствии выраженной кишечной симптоматики.

Роль йода в провокации обострений

В клинической практике давно известно, что йод и йодсодержащие препараты способны провоцировать обострение герпетиформного дерматита. Ещё в ранних описаниях заболевания отмечалось усиление кожных проявлений после приёма йодидов или наружного применения йодсодержащих антисептиков.

Механизм провоцирующего действия йода окончательно не установлен, однако предполагается, что он связан с усилением уже существующего IgA-опосредованного воспалительного процесса в коже. Йодиды способны усиливать хемотаксис и функциональную активность нейтрофилов, повышать их дегрануляцию и высвобождение протеолитических ферментов. Поскольку в основе формирования пузыря при герпетиформном дерматите лежит нейтрофильная инфильтрация сосочкового слоя дермы с образованием микроабсцессов, дополнительная стимуляция нейтрофильного звена может приводить к усилению повреждения дермоэпидермального соединения.

Клинически это проявляется усилением зуда и появлением новых папуло-везикулёзных элементов после:

приёма препаратов, содержащих йодиды,
использования контрастных веществ с высоким содержанием йода,
наружного применения йодсодержащих растворов.

Клинически обострение может развиваться после приёма препаратов, содержащих йодиды, использования рентгеноконтрастных веществ с высоким содержанием йода, а также наружного применения йодсодержащих растворов (исторически использовались провокационные йодные пробы, включая так называемую пробу Ядассона — аппликацию 50% мази йодида калия на кожу или пероральное назначение йодида калия с оценкой появления типичных высыпаний в течение 24–48 часов).

В настоящее время провокационные пробы с йодом не применяются в рутинной диагностике ввиду их потенциальной опасности и отсутствия необходимости при наличии прямой иммунофлуоресценции как высокоспецифичного метода подтверждения диагноза (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

Тем не менее пациентам с установленным диагнозом герпетиформного дерматита рекомендуется избегать необоснованного применения йодсодержащих препаратов, особенно в фазе активного заболевания.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование кожи выявляет субэпидермальный пузырь и характерные нейтрофильные микроабсцессы в сосочках дермы. В ранних стадиях заболевания может наблюдаться скопление нейтрофилов в верхних отделах дермы без выраженного расслоения, что отражает ранний этап иммунного воспаления (Amber и соавт., 2018).

Однако гистологическая картина не является строго специфичной и может напоминать другие субэпидермальные пузырьные дерматозы, включая линейный IgA-дерматоз и буллёзный пемфигоид. Поэтому гистология должна интерпретироваться в комплексе с иммуноморфологическими данными.

Прямая иммунофлуоресценция

Прямая иммунофлуоресценция является «золотым стандартом» диагностики герпетиформного дерматита (Görög и соавт., 2021).

Биопсия должна выполняться из клинически неизменённой или минимально изменённой кожи, расположенной вблизи очага поражения (перилезионально). Использование формалина недопустимо; материал помещается в специальную транспортную среду.

Характерной находкой является гранулярное отложение IgA в сосочковом слое дермы, преимущественно на вершинах дермальных сосочков. Возможно сопутствующее отложение компонента комплемента C3.

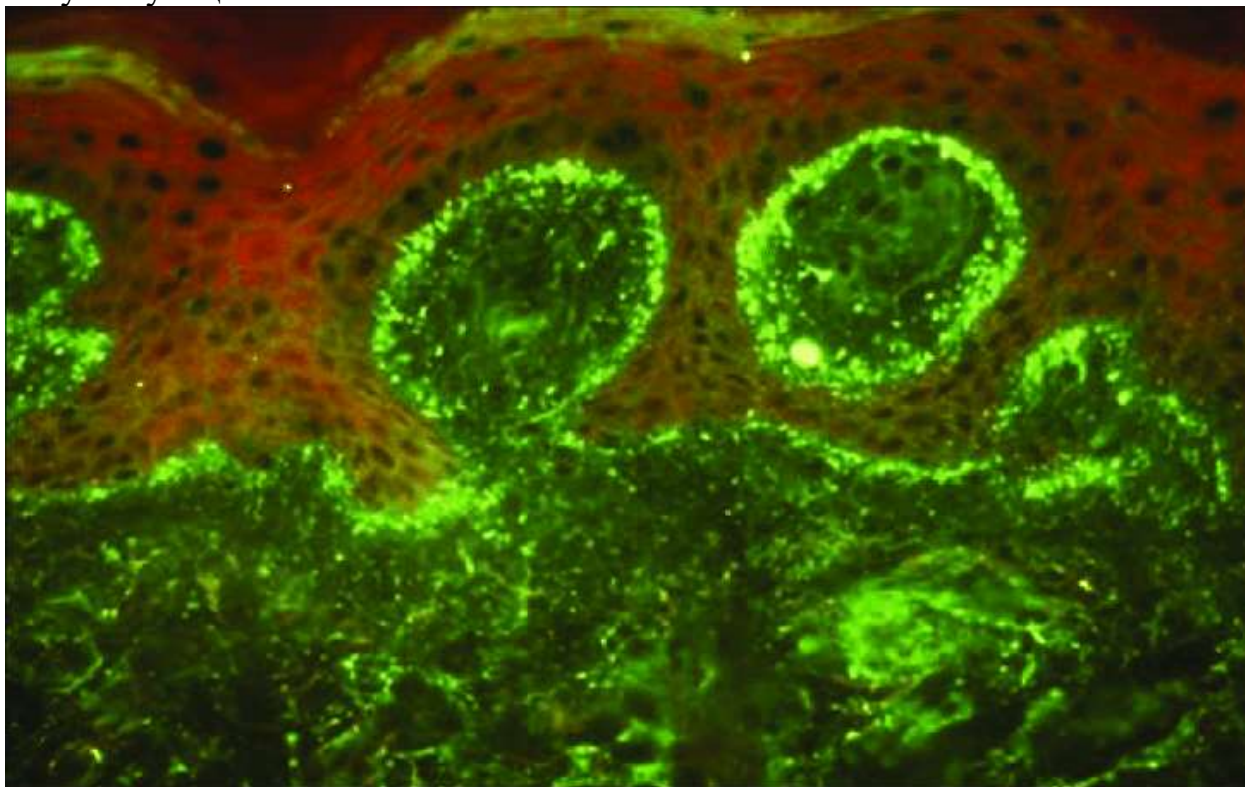


Рис. 5.2. Прямая иммунофлуоресценция при герпетиформном дерматите (IgA). В перилезиональной коже определяется интенсивное гранулярное («зернистое») свечение IgA, локализованное преимущественно на вершинах дермальных сосочков. Очаговое скопление ярких флюоресцентных депозитов формирует характерный кластерный паттерн, патогномоничный для герпетиформного дерматита.

Данный паттерн является патогномоничным для герпетиформного дерматита и позволяет дифференцировать его от линейного IgA-дерматоза, при котором выявляется линейное свечение вдоль базальной мембраны (Amber и соавт., 2018; Hashimoto и соавт., 2023).

Следует учитывать, что при длительном соблюдении безглютеновой диеты интенсивность IgA-депозитов может снижаться, однако они могут сохраняться в коже длительное время (Reunala и соавт., 2021).

Серологическая диагностика

Серологическое обследование направлено на подтверждение ассоциации с целиакией и включает определение:

- IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG),
- IgA к эндомизию,

при необходимости — антител к эпидермальной трансглутаминазе (TG3) (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

Повышенные титры anti-tTG и anti-endomysial антител поддерживают диагноз и отражают активность глютен-зависимого аутоиммунного процесса.

Определение общего уровня IgA обязательно для исключения селективного дефицита IgA, который может приводить к ложноотрицательным результатам.

Обследование на целиакию

Учитывая обязательную патогенетическую связь ДН с глютен-чувствительной энтеропатией, всем пациентам показано гастроэнтерологическое обследование, включающее серологический скрининг и, при показаниях, биопсию слизистой тонкой кишки (Zone, 2005; Reunala и соавт., 2021).

Даже при отсутствии кишечной симптоматики у большинства пациентов выявляются морфологические признаки энтеропатии различной степени выраженности.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с линейным IgA-дерматозом, буллёзным пемфигоидом, IgA-пемфигусом и токсико-аллергическими пузырьными реакциями (Amber и соавт., 2018; Hashimoto и соавт., 2023).

Ключевым диагностическим критерием является гранулярный характер отложения IgA в сосочковом слое дермы при ПИФ.

Диагностический алгоритм

Согласно консенсусным рекомендациям EADV (Görög и соавт., 2021), при подозрении на герпетиформный дерматит рекомендуется:

Выполнение перилезиональной биопсии для ПИФ.

Проведение серологического обследования на целиакию.

Подтверждение диагноза при выявлении характерных IgA-депозитов.

Назначение безглютеновой диеты после установления диагноза.

Таким образом, диагностика герпетиформного дерматита базируется на сочетании клинического подозрения и обязательного иммуноморфологического подтверждения, при этом прямая иммунофлуоресценция остаётся ключевым и определяющим методом верификации заболевания (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

5.2.6. Лечение

Лечение герпетиформного дерматита проводится в соответствии с современными европейскими консенсусными рекомендациями S2k, инициированными Европейской академией дерматологии и венерологии (EADV) (Görög и соавт., 2021), а также с учётом современных обзоров и клинических рекомендаций по ведению пациентов с ДН (Reunala и соавт., 2021).

Терапевтическая стратегия направлена на:

- подавление кожных проявлений,
- контроль зуда,
- коррекцию глютен-зависимого аутоиммунного процесса,

- профилактику осложнений целиакии.

Принципиально важно понимать, что лечение включает два взаимодополняющих компонента: пожизненную безглютеновую диету и медикаментозную терапию для быстрого контроля кожных проявлений.

Строгая безглютеновая диета является фундаментом лечения и назначается всем пациентам без исключения. Исключение глютена из рациона приводит к постепенному снижению титров антител к тканевой и эпидермальной трансглутаминазам, уменьшению воспалительной активности в кишечнике и коже, а также к снижению частоты рецидивов кожных высыпаний (Reunala и соавт., 2021). Кроме контроля кожных проявлений, соблюдение диеты имеет принципиальное значение для профилактики осложнений целиакии, включая мальабсорбцию и риск развития кишечной лимфомы. Следует учитывать, что клинический эффект развивается постепенно: регресс высыпаний и уменьшение серологических маркеров могут занимать месяцы и даже годы, а иммунные депозиты IgA в коже исчезают медленно.

Для быстрого купирования кожных проявлений препаратом первой линии является дапсон, действие которого патогенетически обосновано подавлением нейтрофильной активности — ключевого звена воспаления при герпетиформном дерматите (Görög и соавт., 2021). Препарат обеспечивает быстрое уменьшение зуда и прекращение появления новых элементов, зачастую уже в течение первых 24–72 часов после начала терапии.

Особенности назначения дапсона и мониторинг терапии

Дапсон является препаратом первой линии для быстрого купирования кожных проявлений герпетиформного дерматита, однако его применение требует обязательного лабораторного контроля ввиду риска гематологических и метаболических осложнений (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

Перед началом терапии необходимо проведение базового лабораторного обследования, включающего общий анализ крови с определением уровня гемоглобина и лейкоцитарной формулы, подсчёт ретикулоцитов, определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), а также оценку функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин). Определение активности G6PD имеет принципиальное значение, поскольку её дефицит существенно повышает риск выраженного гемолиза на фоне терапии дапсоном. У пациентов с недостаточной активностью данного фермента эритроциты обладают повышенной чувствительностью к окислительному стрессу, так как снижается их способность нейтрализовать реактивные кислородные метаболиты. Дапсон относится к препаратам с выраженным окислительным потенциалом, что при дефиците G6PD может приводить к массивному внутрисосудистому гемолизу и развитию тяжёлой анемии.

Лечение начинают с минимальных доз, обычно 25–50 мг в сутки, что позволяет оценить переносимость препарата и снизить риск развития гемолитической анемии и метгемоглобинемии. При хорошей переносимости и недостаточном клиническом эффекте дозу постепенно увеличивают с интервалом 3–7 дней (иногда до 1–2 недель) до достижения минимально

эффективной дозы. В большинстве случаев терапевтическая доза составляет 50–100 мг в сутки, реже требуется повышение до 150–200 мг в сутки, что допустимо только при строгом лабораторном контроле.

Клинический ответ при герпетиформном дерматите развивается быстро и имеет диагностическое значение: уменьшение зуда обычно наблюдается в течение 24–48 часов, прекращение появления новых элементов — в течение 2–3 суток. Отсутствие быстрого эффекта заставляет пересмотреть диагноз (Reunala и соавт., 2021).

Мониторинг терапии проводится регулярно. В первые 1–2 недели рекомендуется контроль общего анализа крови для выявления ранних признаков гемолиза. В течение первых двух месяцев терапии общий анализ крови выполняется каждые 1–2 недели. При стабильных показателях в дальнейшем контроль осуществляется ежемесячно. Периодически оцениваются показатели функции печени (АЛТ, АСТ). Клинический мониторинг включает оценку симптомов метгемоглобинемии — цианоза, слабости, одышки, головокружения.

Гемолиз в лёгкой степени практически неизбежен и носит дозозависимый характер, однако выраженная анемия требует коррекции дозы или отмены препарата. Метгемоглобинемия чаще развивается при высоких дозах и может сопровождаться цианозом и снижением толерантности к нагрузке.

По мере достижения стойкой ремиссии на фоне соблюдения безглютеновой диеты дозу дапсона постепенно снижают. В ряде случаев через 6–24 месяца удаётся полностью отменить препарат без рецидива заболевания (Görög и соавт., 2021).

При непереносимости дапсона альтернативой могут служить сульфapiидин или сульфасалазин, однако их эффективность обычно ниже, а переносимость варьирует (Görög и соавт., 2021).

Таким образом, дапсон является высокоэффективным средством быстрого контроля герпетиформного дерматита, однако его применение требует строгого лабораторного и клинического мониторинга.

Длительность терапии и критерии отмены дапсона

Длительность терапии дапсоном определяется клинической активностью заболевания и скоростью формирования стойкого эффекта на фоне безглютеновой диеты. В большинстве случаев препарат применяется в течение первых месяцев после установления диагноза для быстрого контроля кожных проявлений, тогда как дальнейшая стратегия направлена на постепенное снижение дозы по мере стабилизации процесса (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021).

Снижение дозы начинают после достижения клинической ремиссии, характеризующейся отсутствием новых высыпаний и минимальным или отсутствующим зудом. Титрация проводится постепенно, с уменьшением дозы на 25–50 мг с интервалом в несколько недель под лабораторным контролем. Целью является определение минимальной поддерживающей дозы, обеспечивающей стабильное состояние пациента.

Критериями для попытки полной отмены дапсона служат стойкая клиническая ремиссия, стабильное соблюдение строгой безглютеновой диеты, снижение или нормализация серологических маркеров целиакии, а также отсутствие признаков активности заболевания в течение длительного периода. У части пациентов отмена возможна через 6–12 месяцев, однако нередко требуется более продолжительная терапия — до 18–24 месяцев и более (Reunala и соавт., 2021).

Следует подчеркнуть, что отмена препарата должна проводиться постепенно. Резкая отмена может сопровождаться рецидивом высыпаний, особенно при нарушении диеты. При возобновлении активности заболевания дапсон вновь назначается в минимально эффективной дозе.

Таким образом, дапсон в терапии герпетиформного дерматита рассматривается как средство контроля симптомов на период формирования иммунологического ответа на безглютеновую диету, а его постепенная отмена возможна при достижении устойчивой ремиссии и строгом соблюдении диетических рекомендаций.

Альтернативная терапия

При непереносимости дапсона или наличии противопоказаний допускается применение сульфapiидина или сульфасалазина (Görög и соавт., 2021). Системные глюкокортикостероиды не относятся к препаратам выбора, поскольку не воздействуют на ключевой нейтрофильный механизм заболевания и оказывают лишь временный эффект. Иммуносупрессивные препараты используются крайне редко и рассматриваются как исключение при атипичном или резистентном течении.

Таким образом, лечение герпетиформного дерматита основано на сочетании пожизненной безглютеновой диеты как патогенетической терапии и дапсона как средства быстрого контроля симптомов. При строгом соблюдении терапевтических рекомендаций прогноз заболевания благоприятный, а длительная клиническая ремиссия достижима у большинства пациентов (Reunala и соавт., 2021; Görög и соавт., 2021).

Алгоритм диагностики и ведения пациента с подозрением на герпетиформный дерматит

При подозрении на герпетиформный дерматит диагностика должна проводиться поэтапно с обязательным иммуноморфологическим подтверждением заболевания. На первом этапе оценивается клиническая картина, включающая интенсивный зуд, симметричные сгруппированные папуло-везикулёзные элементы на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах и пояснично-крестцовой области. Наличие типичной локализации и выраженного зуда формирует обоснованное клиническое подозрение.

Обязательным этапом верификации диагноза является проведение прямой иммунофлуоресценции перилезиональной кожи, при которой выявляются гранулярные депозиты IgA в сосочковом слое дермы (Görög и соавт., 2021; Reunala и соавт., 2021). Именно ПИФ рассматривается как «золотой стандарт» диагностики и позволяет окончательно подтвердить герпетиформный дерматит.

Параллельно проводится серологическое обследование на целиакию с определением IgA к тканевой трансглутаминазе (TG2), антител к эндомизию и, при наличии технической возможности, антител к эпидермальной трансглутаминазе (TG3), что отражает системный IgA-опосредованный аутоиммунный процесс (Sárdy и соавт., 2002; Reunala и соавт., 2021). Определение общего уровня IgA необходимо для исключения селективного IgA-дефицита.

При наличии диагностических возможностей желательно проведение HLA-типирования (HLA-DQ2 и HLA-DQ8), что позволяет подтвердить генетическую предрасположенность к глютен-зависимому аутоиммунному процессу, хотя данный тест не является обязательным при типичной клинико-иммунологической картине.

После подтверждения диагноза пациенту назначается пожизненная строгая безглютеновая диета как базисная патогенетическая терапия. Для быстрого купирования кожных проявлений применяется дапсон (Görög и соавт., 2021). Перед его назначением обязательно проводится лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, ретикулоциты, оценку функции печени и определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), поскольку дефицит данного фермента значительно повышает риск гемолитических осложнений на фоне терапии.

Таким образом, ведение пациента с герпетиформным дерматитом включает последовательные этапы клинического подозрения, обязательной иммуноморфологической верификации, серологического подтверждения целиакии и последующего назначения пожизненной диеты в сочетании с патогенетически обоснованной медикаментозной терапией.

5.3. Герпетиформные высыпания при паранеопластических процессах

Современные классификации аутоиммунных буллёзных дерматозов не выделяют паранеопластический герпетиформный дерматит как самостоятельную нозологическую единицу (Hashimoto и соавт., 2023). Классический герпетиформный дерматит рассматривается как кожная манифестация глютен-чувствительной энтеропатии и патогенетически связан с IgA-ответом к эпидермальной трансглутаминазе (Sárdy и соавт., 2002; Görög и соавт., 2021).

Тем не менее в клинической практике описаны случаи герпетиформного дерматитоподобных высыпаний, возникающих на фоне злокачественных новообразований, преимущественно лимфопролиферативных заболеваний и опухолей желудочно-кишечного тракта. В подобных наблюдениях кожная картина может имитировать герпетиформный дерматит, однако отсутствуют серологические маркеры целиакии и не выявляется типичная ассоциация с HLA-DQ2/DQ8.

Иммуноморфологическая картина при таких состояниях может быть вариабельной. В ряде случаев описываются IgA-депозиты в дерме, однако их распределение и интенсивность могут отличаться от классического

гранулярного паттерна, характерного для герпетиформного дерматита (Amber и соавт., 2018).

Следует учитывать возможность паранеопластической природы процесса в следующих клинических ситуациях:

- дебют заболевания в пожилом возрасте;
- отсутствие серологических маркеров целиакии;
- отрицательные результаты HLA-DQ2/DQ8 при невозможности объяснить это серонегативным вариантом;
- отсутствие эффекта от безглютеновой диеты;
- атипичное течение или резистентность к дапсону;
- наличие системных симптомов (похудание, анемия, слабость).

В подобных случаях требуется проведение расширенного обследования с целью исключения неопластического процесса.

Таким образом, при типичной картине прямой иммунофлуоресценции и клинических проявлениях диагноз герпетиформного дерматита остаётся вероятным, однако при отсутствии признаков глютен-зависимого аутоиммунного процесса и наличии факторов риска следует рассматривать возможность герпетиформных высыпаний как проявления паранеопластического иммунокомплексного дерматоза.

5.3. Буллёзная форма системной красной волчанки ((bullous systemic lupus erythematosus, BSLE)

Буллёзная форма системной красной волчанки (bullous systemic lupus erythematosus, BSLE) представляет собой редкий вариант кожных проявлений системной красной волчанки, относящийся к группе аутоиммунных субэпидермальных пузырных дерматозов с антителами к коллагену VII (Hashimoto и соавт., 2023). Заболевание развивается в контексте системного аутоиммунного процесса и характеризуется формированием субэпидермальных пузырей на фоне иммунокомплексного поражения кожи.

5.3.1. Патогенез

В основе системной красной волчанки лежит образование аутоантител к ядерным антигенам (двуспиральной ДНК, нуклеосомам, рибонуклеопротеинам), что приводит к формированию циркулирующих иммунных комплексов и их отложению в различных органах и тканях. Именно этот механизм определяет системный характер заболевания и поражение почек, сосудов, серозных оболочек и кожи. При буллёзной форме системной красной волчанки данный механизм сохраняется, однако дополнительно формируется аутоантительный ответ к коллагену VII — основному структурному компоненту якорных фибрилл дермоэпидермального соединения (Gammon и Briggaman, 1993; Contestable и соавт., 2014). Таким образом, помимо классического иммунокомплексного поражения, характерного для СКВ, возникает органоспецифический аутоиммунный процесс, направленный против структурного белка кожи.

Антитела к коллагену VII (преимущественно класса IgG) фиксируются в зоне базальной мембраны, активируют комплемент и индуцируют выраженную

нейтрофильную инфильтрацию. Высвобождение протеолитических ферментов приводит к повреждению якорных фибрилл и формированию субэпидермального пузыря. Несмотря на направленность аутоантител против структурного компонента дермоэпидермального соединения, ключевую роль в разрушении тканей играет воспалительная, нейтрофил-опосредованная реакция (Amber и соавт., 2018).

Следовательно, буллёзная форма СКВ сочетает в себе два патогенетических механизма: системный иммунокомплексный процесс, характерный для волчанки, и локальный аутоантительный ответ к коллагену VII, определяющий развитие субэпидермальных пузырей.

Таким образом, несмотря на наличие аутоантител к структурному белку, пузыреобразование при BSLE во многом опосредовано иммунокомплексным воспалением, что сближает его с другими нейтрофил-опосредованными дерматозами (Amber и соавт., 2018).

5.3.2. Клиническая картина

Заболевание проявляется внезапным появлением напряжённых пузырей на эритематозном или неизменённом фоне кожи. Высыпания могут возникать как на участках, характерных для фоточувствительности, так и на туловище и конечностях. Пузыри часто множественные, склонны к вскрытию с образованием эрозий, однако, как правило, заживают без выраженного рубцевания (рис 5.3). Нередко одновременно присутствуют другие признаки системной красной волчанки: фотосенсибилизация, дискоидные очаги, артралгии, серологическая активность (ANA, anti-dsDNA). В ряде случаев буллёзные высыпания могут быть первым проявлением системного заболевания (Contestable и соавт., 2014).



Рис. 5.3. Буллёзная форма системной красной волчанки. На представленном изображении визуализируются множественные напряжённые субэпидермальные пузыри различного размера, располагающиеся на коже верхней конечности и в области плеча. Пузыри имеют плотную покрывку, серозное содержимое,

местами — серозно-геморрагический характер. Элементы располагаются как на неизменённом, так и на умеренно эритематозном фоне кожи.

5.3.3. Диагностика

Диагностика буллёзной формы системной красной волчанки основывается на сочетании клинической картины, морфологических данных, иммуноморфологического исследования и подтверждения системной активности волчанки. Поскольку клинические проявления могут напоминать другие субэпидермальные пузырьные дерматозы, решающую роль играет комплексная оценка полученных данных.

Гистологическая картина

Гистологически выявляется субэпидермальный пузырь, сопровождающийся выраженной нейтрофильной инфильтрацией в сосочковом слое дермы. Нередко формируются микроабсцессы, а в зоне дермоэпидермального соединения отмечаются признаки воспалительного повреждения. Подобная картина может напоминать герпетиформный дерматит, что требует обязательного проведения иммуноморфологического исследования для уточнения характера иммунных депозитов. В ряде случаев выявляются признаки, типичные для системной красной волчанки, включая васкулитоподобные изменения и дегенерацию базального слоя эпидермиса.

Иммуноморфология

При прямой иммунофлуоресценции определяется отложение иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM и компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны — так называемый «волчаночный бэнд». Депозиты имеют линейный или гранулярно-линейный характер и распространяются по дермоэпидермальному соединению. В отличие от герпетиформного дерматита, где выявляются гранулярные депозиты IgA преимущественно в сосочках дермы, при буллёзной форме СКВ иммунные отложения локализуются по всей длине базальной мембраны.

Непрямая иммунофлуоресценция и иммуноблоттинг могут выявлять циркулирующие антитела к коллагену VII — основному компоненту якорных фибрилл дермоэпидермального соединения, что подтверждает принадлежность заболевания к группе анти-коллаген VII-ассоциированных субэпидермальных дерматозов (Hashimoto и соавт., 2023). Следует учитывать, что подобные антитела также выявляются при эпидермолизе буллёзном приобретённом, что делает необходимым сопоставление иммунологических данных с клиническим контекстом и наличием системных признаков волчанки.

Дополнительным этапом диагностики является подтверждение системной активности СКВ, включая выявление антинуклеарных антител (ANA), антител к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA), а также оценку поражения внутренних органов. Таким образом, окончательный диагноз устанавливается при сочетании субэпидермального пузыреобразования, характерной иммуноморфологической картины и лабораторных признаков системной красной волчанки.

5.3.4. Дифференциальная диагностика

Буллёзная форма СКВ требует дифференциации с:

- эпидермолизом буллёзным приобретённым,
- герпетиформным дерматитом,
- линейным IgA-дерматозом,
- буллёзным пемфигоидом.

Решающую роль играют системные проявления СКВ, серологические маркеры волчанки и характер иммунных депозитов.

5.3.5. Лечение

Терапия буллёзной формы системной красной волчанки направлена прежде всего на контроль системной аутоиммунной активности заболевания. Поскольку данная форма развивается в контексте СКВ, лечение должно проводиться с учётом общей клинической картины, степени поражения внутренних органов и лабораторной активности заболевания.

Препаратом первой линии при буллёзной форме часто является дапсон, демонстрирующий быстрый клинический эффект благодаря подавлению нейтрофильного воспаления (Contestable и соавт., 2014). Несмотря на преобладание IgG-антител к коллагену VII, ведущим звеном пузыреобразования является нейтрофильная инфильтрация, что объясняет высокую эффективность препарата. Клинический ответ обычно развивается быстро — в течение нескольких дней, с прекращением появления новых пузырей и регрессом существующих элементов.

Перед назначением дапсона требуется стандартное лабораторное обследование, включая общий анализ крови, определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и оценку функции печени, с последующим регулярным мониторингом в процессе терапии.

При недостаточной эффективности дапсона или при наличии выраженной системной активности заболевания применяются системные глюкокортикостероиды. Их назначение особенно показано при сопутствующем поражении почек, суставов или других органов. В случае тяжёлого или резистентного течения используются иммуносупрессивные препараты, применяемые в терапии СКВ, включая азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат или циклофосфамид, в зависимости от клинической ситуации.

Антималерийные препараты (гидроксихлорохин) являются базисной терапией СКВ и могут применяться у большинства пациентов, однако при выраженном буллёзном синдроме они не обеспечивают быстрого купирования пузыреобразования и рассматриваются как компонент системного контроля заболевания.

В редких резистентных случаях описано применение ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина, однако данные ограничены клиническими наблюдениями.

Таким образом, лечение буллёзной формы системной красной волчанки включает сочетание терапии, направленной на системную активность волчанки, и средств, подавляющих нейтрофильное воспаление, среди которых дапсон занимает особое место благодаря быстрому клиническому эффекту.

Буллёзная форма системной красной волчанки является редким аутоиммунным субэпидермальным пузырьным дерматозом с антителами к коллагену VII, развивающимся в контексте системного аутоиммунного заболевания. Морфологическое сходство с другими нейтрофил-опосредованными дерматозами требует обязательного проведения иммуноморфологического исследования и оценки системной активности волчанки.

Глава 6. Наследственные пузырьные дерматозы

Наследственные пузырьные дерматозы представляют собой группу генетически обусловленных заболеваний кожи, характеризующихся нарушением структурной целостности эпидермиса или дермо-эпидермального соединения и формированием пузырей различного уровня. В отличие от аутоиммунных пузырьных дерматозов, при которых ведущую роль играют аутоантитела и иммунные комплексы, при наследственных формах пузыреобразование обусловлено врождённым дефектом структурных белков кожи или нарушением межклеточных связей.

В зависимости от уровня расслоения и молекулярного дефекта наследственные пузырьные дерматозы условно подразделяются на две основные группы:

1. Наследственные дерматозы с дефектом дермо-эпидермального соединения.
2. Наследственные внутриэпидермальные (акантолитические) пузырьные дерматозы.

Наследственные дерматозы с дефектом дермо-эпидермального соединения

К данной группе относится врождённый пузырьный эпидермолиз (epidermolysis bullosa), а также синдром Киндлера. Общим патогенетическим механизмом является генетически обусловленный дефект белков, обеспечивающих прочность дермо-эпидермального соединения (кератины, ламинины, интегрины, коллаген VII и др.), что приводит к формированию пузырей при минимальной травматизации.

В зависимости от уровня расслоения врождённый пузырьный эпидермолиз подразделяется на простую, пограничную (junctional) и дистрофическую формы, что определяется локализацией дефекта и вовлечённым белком.

6.1. Врождённый пузырьный эпидермолиз

Врождённый пузырьный эпидермолиз (ВБЭ, epidermolysis bullosa, EB) представляет собой группу наследственных заболеваний кожи, характеризующихся повышенной ломкостью кожи и слизистых оболочек с формированием пузырей при минимальной механической травме. В основе заболевания лежат генетически обусловленные дефекты структурных белков, обеспечивающих прочность эпидермиса и дермо-эпидермального соединения (Has и соавт., 2020; Fine и соавт., 2014).

Согласно современному международному консенсусу, ВБЭ относится к группе наследственных заболеваний с повышенной хрупкостью кожи и классифицируется по уровню расслоения тканей, клиническому фенотипу и молекулярному дефекту (Has и соавт., 2020).

6.1.2. Патогенез

Патогенетической основой врождённого пузырьного эпидермолиза являются мутации генов, кодирующих структурные белки эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Эти белки обеспечивают механическую прочность

кожи и устойчивость к физическому воздействию. Их дефект приводит к нарушению целостности тканей даже при минимальной травматизации.

Как показано на рис. X, дермо-эпидермальное соединение представляет собой сложный белковый комплекс, включающий внутриклеточные элементы цитоскелета кератиноцитов (кератины 5 и 14), белки гемидесмосом (плектин, BP230, интегрин $\alpha\beta4$), компоненты базальной мембраны (ламинин-332, коллаген XVII) и якорные фибриллы, сформированные коллагеном VII. Нарушение структуры любого из этих звеньев приводит к ослаблению связи между эпидермисом и дермой.

При простой форме ВБЭ (EBS) наиболее часто выявляются мутации генов KRT5 и KRT14, кодирующих кератины 5 и 14 — основные белки промежуточных филаментов базальных кератиноцитов (Uitto и соавт., 2007). В результате нарушается стабильность цитоскелета, клетки становятся механически нестабильными, и пузырь формируется внутри эпидермиса, что отражено на схеме (панель В) как внутриэпидермальный уровень расслоения.

Пограничная форма (JEB) связана с дефектами белков гемидесмосом и базальной мембраны — ламинина-332, интегринов $\alpha\beta4$, коллагена XVII и других компонентов, обеспечивающих прикрепление эпидермиса к базальной мембране (Fine и соавт., 2014). При их недостаточности расслоение происходит на уровне светлой пластинки базальной мембраны, что на рисунке соответствует зоне дермо-эпидермального соединения.

Дистрофическая форма (DEB) обусловлена мутациями гена COL7A1, кодирующего коллаген VII — основной структурный компонент якорных фибрилл (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015). Коллаген VII соединяет базальную мембрану с подлежащей дермой. Его дефект приводит к нарушению фиксации эпидермиса к дерме, вследствие чего пузырь формируется ниже базальной мембраны, в верхних отделах дермы, что на схеме (панель В) представлено как субламинарный уровень расслоения.

Таким образом, представленный на рисунке уровень образования пузыря отражает локализацию молекулярного дефекта. Глубина расслоения напрямую определяет клиническую тяжесть заболевания: чем глубже уровень поражения, тем выше риск рубцевания и тяжёлых осложнений.

Во всех формах ВБЭ пузыреобразование носит механический характер и не связано с иммунным повреждением тканей. Отсутствие аутоантител и иммунных депозитов принципиально отличает врождённый пузырьный эпидермолиз от аутоиммунных субэпидермальных дерматозов, таких как буллёзный пемфигоид или эпидермолиз буллёзный приобретённый.

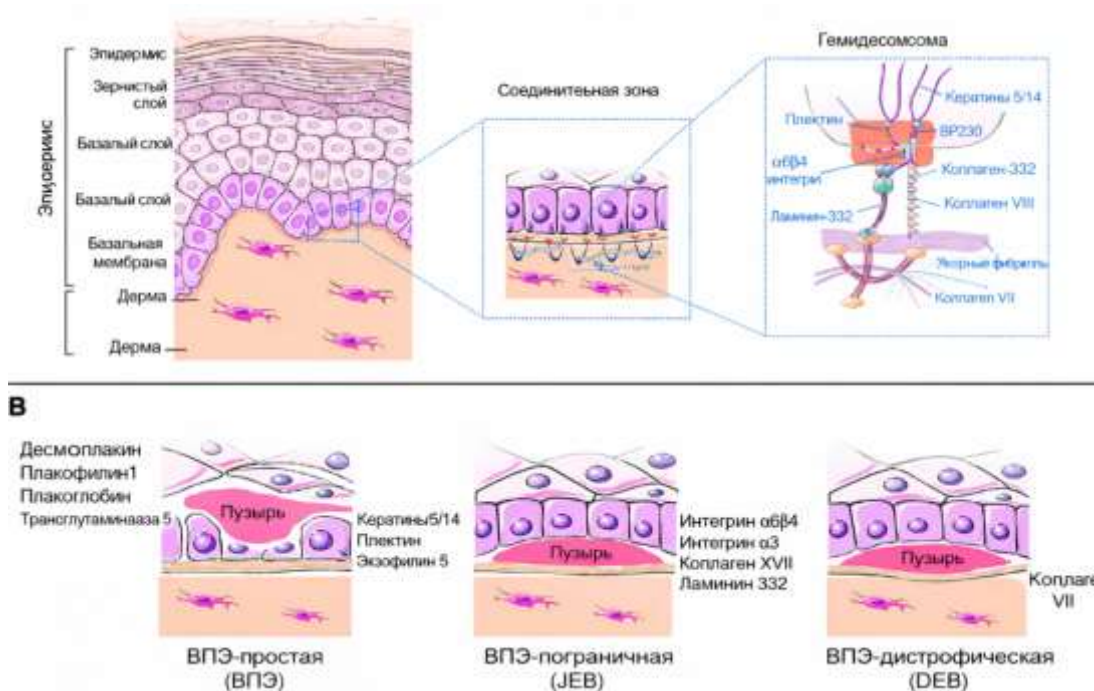


Рис. 6.1. Уровень расслоения кожи при врождённом пузырьном эпидермолизе и молекулярные дефекты дермо-эпидермального соединения. На схеме (панель А) представлено строение эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Эпидермис включает роговой, зернистый, шиповатый и базальный слои. Базальные кератиноциты соединяются с подлежащей дермой посредством сложного белкового комплекса — гемидесмосом и якорных фибрилл. На панели В показан уровень расслоения кожи при различных формах врождённого пузырьного эпидермолиза: При простой форме (EBS) пузырь формируется внутри эпидермиса вследствие мутаций кератинов 5/14, плектина и других белков цитоскелета базальных кератиноцитов. При пограничной форме (JEB) расслоение локализуется в зоне базальной мембраны и связано с дефектами ламинина-332, интегринов и коллагена XVII. При дистрофической форме (DEB) пузырь образуется ниже базальной мембраны, в верхних отделах дермы, вследствие мутаций гена COL7A1, кодирующего коллаген VII — основной компонент якорных фибрилл.

6.1.2. Классификация

В зависимости от уровня образования пузыря выделяют три основные формы ВБЭ:

1. Простая форма (EB simplex) — расслоение происходит внутри эпидермиса.
2. Пограничная (junctional) форма — пузырь формируется в зоне базальной мембраны.
3. Дистрофическая форма — расслоение локализуется ниже базальной мембраны, в верхних отделах дермы.

Дополнительно выделяют синдром Киндлера как отдельную форму, характеризующуюся вариабельным уровнем расслоения (Нас и соавт., 2020).

6.1.3. Простая форма врождённого пузырьного эпидермолиза (Epidermolysis bullosa simplex, EBS)

Простая форма является наиболее распространённым вариантом врождённого пузырьного эпидермолиза и характеризуется внутриэпидермальным уровнем расслоения. Пузыреобразование обусловлено мутациями генов KRT5 и

KRT14, кодирующих кератины 5 и 14 — основные структурные белки промежуточных филаментов базальных кератиноцитов (Uitto и соавт., 2007). Нарушение их структуры приводит к снижению механической устойчивости клеток базального слоя эпидермиса.

Клиническая картина

Заболевание, как правило, манифестирует с рождения или в раннем детстве, нередко с началом ходьбы. Пузыри возникают в местах механического давления и трения — на ладонях, подошвах, локтях, коленях. Они содержат прозрачную или серозно-геморрагическую жидкость, имеют вялую покрывку и быстро вскрываются.

После заживления рубцов, как правило, не остаётся. Возможна кратковременная поствоспалительная гиперпигментация. В отдельных вариантах отмечается гиперкератоз ладоней и подошв. Слизистые оболочки поражаются редко, ногти обычно сохранены.

Течение заболевания варьирует от лёгкого до умеренного. Во многих случаях отмечается улучшение состояния с возрастом.

Клинические подтипы простой формы врождённого пузырного эпидермолиза (EBS)

Простая форма ВБЭ характеризуется значительной клинической вариабельностью. В зависимости от распространённости поражения и тяжести течения выделяют несколько клинических подтипов.

1. Генерализованный тяжёлый EBS (ранее — Dowling–Meara)

Данный вариант относится к наиболее тяжёлым формам простой ВБЭ. Заболевание манифестирует с рождения или в первые дни жизни. Пузыри возникают генерализованно, могут располагаться группами, нередко имеют герпетическую конфигурацию. Обострения провоцируются повышением температуры тела, инфекциями, механической травмой.

Возможны поражение слизистых оболочек, дистрофия ногтей, выраженный гиперкератоз ладоней и подошв. Несмотря на тяжёлое течение в раннем возрасте, с годами интенсивность пузыреобразования может снижаться.

2. Генерализованный промежуточный EBS (ранее — Koebner)

Манифестирует в раннем детстве. Пузыри возникают как на туловище, так и на конечностях, однако выраженность процесса умеренная. Чаще поражаются участки механического давления. Рубцевание отсутствует.

Течение более благоприятное по сравнению с тяжёлым генерализованным вариантом, однако пузыреобразование может сохраняться на протяжении всей жизни.

3. Локализованный EBS (ранее — Weber–Cockayne)

Наиболее распространённый и наиболее лёгкий вариант. Манифестация нередко совпадает с началом ходьбы. Пузыри преимущественно локализуются на ладонях и подошвах, возникают после физической нагрузки, трения, перегрева.

Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение, однако выраженные осложнения отсутствуют. Рубцов не формируется. Часто отмечается улучшение с возрастом.

4. Пруригинозный вариант EBS (EBS pruriginosa)

Редкий клинический вариант, характеризующийся выраженным зудом, лихенификацией, формированием эскориаций и узловатых элементов. Клиническая картина может напоминать узловатый пруриго или атопический дерматит.

Пузыреобразование менее выражено, однако зуд является ведущим симптомом. Чаще ассоциирован с мутациями в генах, кодирующих кератины или коллаген VII.

5. Пигментированный EBS (EBS with mottled pigmentation)

Характеризуется наличием пятнистой («сетчатой») гиперпигментации на фоне эпизодов пузыреобразования. Пигментация может быть стойкой или частично регрессировать с возрастом. Пузырный компонент, как правило, умеренно выражен.

Таким образом, клинические подтипы простой формы ВБЭ различаются по степени распространённости поражения, выраженности симптомов и тяжести течения, однако объединены внутриэпидермальным уровнем расслоения и отсутствием рубцевания.

6.1.4. Пограничная форма врождённого пузырного эпидермолиза (Junctional epidermolysis bullosa, JEB)

Пограничная форма характеризуется образованием пузыря на уровне базальной мембраны — в зоне светлой пластинки (lamina lucida). Патогенетически она связана с мутациями генов, кодирующих ламинин-332, интегрин $\alpha 6 \beta 4$, коллаген XVII и другие компоненты гемидесмосомального комплекса (Fine и соавт., 2014).

Клиническая картина

Заболевание манифестирует с рождения. Пузыри могут быть распространёнными и затрагивать не только кожу, но и слизистые оболочки. Для тяжёлых форм характерны:

- эрозии слизистой полости рта,
- поражение пищевода,
- нарушения питания,
- образование грануляционной ткани.

Нередко отмечаются дефекты эмали зубов, алопеция, изменения ногтей. В тяжёлых случаях заболевание может иметь жизнеугрожающий характер в неонатальном периоде.

Пограничная форма отличается более тяжёлым течением по сравнению с простой формой и не сопровождается выраженным рубцеванием, однако осложнения со стороны слизистых могут значительно ухудшать качество жизни.

6.1.5. Дистрофическая форма врождённого пузырного эпидермолиза (Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB)

Дистрофическая форма обусловлена мутациями гена COL7A1, кодирующего коллаген VII — основной компонент якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015). Расслоение происходит ниже базальной мембраны, в верхних отделах дермы.

Различают доминантный и рецессивный варианты заболевания, различающиеся по тяжести клинических проявлений.

Клиническая картина

Пузыри возникают с рождения или в раннем детстве и заживают с формированием рубцов. Характерны:

- атрофические рубцы,
- милиумы,
- контрактуры суставов,
- сращение пальцев (синдактилии),
- деформация кистей («варежкообразные кисти»).

Часто поражаются слизистые оболочки, что приводит к стриктурам пищевода и нарушению глотания. Ногти могут отсутствовать или деформированы.

При тяжёлых рецессивных формах значительно повышается риск развития агрессивного плоскоклеточного рака кожи в молодом возрасте.

6.1.6. Диагностика врождённого пузырного эпидермолиза

Диагностика врождённого пузырного эпидермолиза (ВБЭ) направлена на подтверждение наследственного характера заболевания, определение уровня расслоения кожи и уточнение молекулярного дефекта. В соответствии с международными рекомендациями, диагностический алгоритм включает клиническую оценку, морфологическое исследование и молекулярно-генетическую верификацию (Fine и соавт., 2014; Nas и соавт., 2020).

Клиническая диагностика

Первичным этапом является тщательный клинический осмотр с оценкой:

- возраста манифестации (часто с рождения или раннего детства),
- локализации пузырей,
- наличия рубцевания,
- поражения слизистых оболочек,
- состояния ногтей и зубов,
- семейного анамнеза.

Ключевым клиническим критерием является возникновение пузырей при минимальной механической травме. Отсутствие признаков воспалительной инфильтрации и системных аутоиммунных проявлений позволяет заподозрить наследственный характер заболевания.

Главной задачей на данном этапе является дифференциация ВБЭ от аутоиммунных пузырных дерматозов, прежде всего эпидермолиза буллёзного приобретённого и буллёзного пемфигоида.

Морфологическая диагностика

Для определения уровня расслоения проводится биопсия кожи из свежего пузыря.

Гистологически при ВБЭ выявляется субэпидермальное или внутриэпидермальное расслоение без признаков иммунного воспаления. Выраженная нейтрофильная или эозинофильная инфильтрация, характерная для аутоиммунных дерматозов, отсутствует.

Определение точного уровня расслоения осуществляется с помощью:

- иммуноморфологического картирования (immunofluorescence mapping),
- электронной микроскопии (Fine и соавт., 2014).

Иммуноморфологическое картирование позволяет выявить снижение или отсутствие экспрессии конкретного белка (кератинов 5/14, ламинина-332, коллагена VII и др.), что ориентирует в выборе дальнейшего генетического тестирования (Has и соавт., 2020).

Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярное тестирование является «золотым стандартом» диагностики ВБЭ и позволяет:

- подтвердить диагноз,
- определить тип наследования,
- установить конкретную мутацию,
- провести генетическое консультирование семьи (Has и соавт., 2020).

Наиболее часто выявляются мутации:

- KRT5 и KRT14 — при простой форме,
- LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4 — при пограничной форме,
- COL7A1 — при дистрофической форме (Bruckner-Tuderman, 2010; Shinkuma, 2015).

Идентификация мутации имеет прогностическое значение, особенно при тяжёлых рецессивных формах, ассоциированных с высоким риском осложнений.

Таким образом, диагностика врождённого пузырного эпидермолиза строится на поэтапной верификации уровня расслоения и молекулярного дефекта, что позволяет не только установить форму заболевания, но и определить прогноз и тактику ведения пациента.

6.1.7. Дифференциальная диагностика

В дифференциальной диагностике врождённого пузырного эпидермолиза (ВБЭ) необходимо учитывать аутоиммунные субэпидермальные пузырные дерматозы, прежде всего:

- эпидермолиз буллёзный приобретённый (ЕВА),
- буллёзный пемфигоид,
- линейный IgA-дерматоз.

Наибольшие диагностические трудности возникают при сопоставлении ВБЭ с эпидермолизом буллёзным приобретённым, поскольку оба заболевания могут сопровождаться субэпидермальным расслоением и клинически проявляться пузырями с последующим рубцеванием. Однако патогенетическая природа этих состояний принципиально различна.

Эпидермолиз буллёзный приобретённый является аутоиммунным заболеванием и обусловлен образованием IgG-антител к коллагену VII. При прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) выявляется линейное отложение IgG и

компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны. В сыворотке крови могут обнаруживаться циркулирующие аутоантитела к коллагену VII.

Буллёзный пемфигоид характеризуется образованием аутоантител к белкам гемидесмосом — BP180 (коллаген XVII) и BP230. При ПИФ определяется линейное отложение IgG и C3 вдоль дермо-эпидермального соединения, нередко сопровождающееся выраженной эозинофильной инфильтрацией в дерме.

Линейный IgA-дерматоз сопровождается отложением IgA по линии базальной мембраны, что также чётко выявляется при ПИФ.

Принципиальным отличием врождённого пузырного эпидермолиза является отсутствие аутоантител и иммунных депозитов при прямой иммунофлуоресценции (Fine и соавт., 2014). При ВБЭ ПИФ не выявляет линейных или гранулярных отложений иммуноглобулинов и комплемента, что отражает неиммунный характер заболевания. Пузыреобразование при ВБЭ обусловлено структурной недостаточностью белков кожи, а не иммунным повреждением тканей.

Дополнительное значение имеет клинический контекст:

- при ВБЭ заболевание манифестирует с рождения или раннего детства;
- отсутствуют системные аутоиммунные проявления;
- часто имеется семейный анамнез;
- обострения связаны преимущественно с механической травмой, а не с иммунной активностью.

Таким образом, сочетание раннего дебюта, отсутствия иммунных депозитов при ПИФ и подтверждённого молекулярного дефекта позволяет надёжно отличить врождённый пузырный эпидермолиз от аутоиммунных субэпидермальных дерматозов.

6.1.8. Алгоритм диагностики врождённого пузырного эпидермолиза

1. Клиническое подозрение

Диагностический поиск начинается с клинического подозрения. О врождённом пузырном эпидермолизе следует думать у пациента с пузырями или эрозиями, возникающими с рождения либо в раннем детстве, особенно если элементы появляются после минимальной механической травмы и имеют рецидивирующий характер. Дополнительными ориентирами служат рубцевание (при тяжёлых формах), деформации пальцев, поражение слизистых оболочек, а также наличие семейного анамнеза. Уже на этом этапе важно предположить наследственную природу процесса.

Если клиническая картина соответствует наследственному заболеванию кожи — переходят к следующему этапу.

2. Исключение аутоиммунных пузырных дерматозов (обязательный этап)

Следующим обязательным этапом является исключение аутоиммунных пузырных дерматозов. Для этого выполняется биопсия перилезионной кожи с проведением прямой иммунофлуоресценции. Выявление линейных отложений IgG, IgA или компонента комплемента C3 вдоль дермо-эпидермального соединения свидетельствует в пользу аутоиммунного процесса (буллёзный

пемфигоид, линейный IgA-дерматоз, эпидермолиз буллёзный приобретённый). Отсутствие иммунных депозитов поддерживает неиммунную природу пузыреобразования и делает диагноз врождённого пузырного эпидермолиза вероятным.

Отрицательная ПИФ является ключевым признаком наследственного характера заболевания.

3. Подтверждение неиммунного пузырного дерматоза

После исключения аутоиммунной патологии проводится морфологическое исследование края свежего пузыря. Гистологически определяют уровень расслоения — внутриэпидермальный или субэпидермальный, а также отсутствие выраженного воспаления и акантолиза. Эти признаки подтверждают механическую природу пузыря и позволяют ориентировочно определить форму заболевания (простая, пограничная или дистрофическая). Однако гистология сама по себе не даёт точного типирования.

4. Точное типирование (при наличии технических возможностей)

Для уточнения формы заболевания применяется иммуноморфологическое картирование. Этот метод позволяет оценить экспрессию структурных белков дермо-эпидермального соединения — кератинов 5 и 14, ламинина-332, коллагена XVII, коллагена VII и других компонентов. Снижение или отсутствие определённого белка указывает на соответствующий тип врождённого пузырного эпидермолиза и направляет дальнейшее генетическое тестирование.

5. Молекулярно-генетическая верификация (золотой стандарт)

Заключительным и наиболее точным этапом является молекулярно-генетическая верификация. Секвенирование соответствующих генов подтверждает диагноз, определяет тип наследования, позволяет оценить прогноз и провести генетическое консультирование семьи. Именно генетическое исследование считается «золотым стандартом» диагностики врождённого пузырного эпидермолиза.

Проводится секвенирование соответствующих генов:

- KRT5 / KRT14 — при простой форме;
- LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4 — при пограничной форме;
- COL7A1 — при дистрофической форме.

Генетическая верификация позволяет:

- подтвердить диагноз,
- определить тип наследования,
- оценить прогноз,
- провести генетическое консультирование семьи.

Таким образом, диагностический алгоритм представляет собой последовательный переход от клинического подозрения к исключению аутоиммунной патологии, подтверждению неиммунной природы пузыреобразования и точной молекулярной идентификации дефекта.

6.1.9. Лечение

На сегодняшний день лечение врождённого пузырного эпидермолиза (ВБЭ) носит преимущественно симптоматический и поддерживающий характер,

поскольку заболевание обусловлено генетическим дефектом структурных белков кожи. Основные терапевтические мероприятия направлены на профилактику травматизации, правильный уход за ранами, предупреждение вторичной инфекции и своевременную коррекцию осложнений (Fine и соавт., 2014; Has и соавт., 2020).

Общие принципы ведения

Пациентам рекомендуется максимально щадящий режим с минимизацией механического воздействия на кожу. Используется мягкая свободная одежда, специальные повязки, снижение трения и давления на участки кожи.

Пузыри при необходимости аккуратно вскрываются стерильной иглой с сохранением крышки пузыря, что позволяет уменьшить боль и снизить риск инфицирования. Уход за ранами включает регулярную обработку и применение современных атравматичных повязок (гидрогелевых, силиконовых, неадгезивных), поддерживающих оптимальную влажную среду для заживления.

Профилактика и лечение инфекции

Вторичная бактериальная инфекция является частым осложнением, особенно при тяжёлых формах. При признаках инфицирования назначаются местные антисептики и, при необходимости, системная антибактериальная терапия. Важно избегать избыточного применения антибиотиков во избежание формирования резистентности.

Контроль боли и зуда

Болевой синдром может быть значительным, особенно при обширных поражениях. Используются анальгетики в соответствии с возрастом пациента и выраженностью боли. При выраженном зуде применяются антигистаминные препараты и смягчающие средства.

Питательная поддержка

При тяжёлых формах, особенно при дистрофическом варианте, возможны нарушения питания вследствие поражения слизистой полости рта и пищевода, хронических потерь белка через раневые поверхности. Необходима консультация гастроэнтеролога и нутрициолога. В ряде случаев требуется высокобелковая диета, витаминная поддержка, коррекция анемии и дефицита микроэлементов.

Хирургическая коррекция осложнений

При формировании контрактур, псевдосиндактилий («варежкообразные» кисти), стриктур пищевода может потребоваться хирургическое вмешательство. Однако операции сопровождаются высоким риском рецидива из-за сохраняющейся хрупкости тканей (Bruckner-Tuderman, 2010).

Мультидисциплинарный подход

При тяжёлых формах ВБЭ ведение пациента должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием дерматолога, хирурга, гастроэнтеролога, стоматолога, офтальмолога, диетолога и специалиста по реабилитации. Особое значение имеет психологическая поддержка пациента и семьи.

Перспективные направления терапии

В последние годы активно развиваются методы таргетной и патогенетической терапии, включая:

- генную терапию,
- клеточную терапию (трансплантация кератиноцитов, фибробластов),
- белковую заместительную терапию,
- методы редактирования генома.

Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований, данные подходы пока не являются стандартом лечения и применяются в рамках специализированных программ (Нас и соавт., 2020).

Таким образом, лечение врождённого пузырного эпидермолиза направлено на поддержание качества жизни пациента, профилактику осложнений и продление функциональной активности, в то время как радикальные методы терапии остаются предметом научных разработок.

Наследственные внутриэпидермальные (акантолитические) пузырные дерматозы

К данной группе относятся наследственные заболевания кожи, при которых пузыреобразование обусловлено нарушением межклеточной адгезии кератиноцитов внутри эпидермиса. В основе патогенеза лежит генетически детерминированный дефект белков или регуляторных механизмов, обеспечивающих целостность десмосом и поддержание кальциевого гомеостаза.

В отличие от врождённого пузырного эпидермолиза, при котором расслоение происходит на уровне дермо-эпидермального соединения, при наследственных акантолитических дерматозах пузырь формируется внутри эпидермиса. Ключевым морфологическим механизмом является акантолиз — потеря межклеточных контактов между кератиноцитами вследствие нарушения структуры или функции десмосом.

Важно подчеркнуть, что данные заболевания не имеют аутоиммунной природы: межклеточные связи разрушаются не под действием антител, а вследствие врождённого дефекта клеточных механизмов адгезии. Это принципиально отличает их от пузырчатки, несмотря на морфологическое сходство акантолиза.

К основным представителям данной группы относятся:

- болезнь Хейли–Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка),
- болезнь Дарье (акантолитический дискератоз с возможным пузырным компонентом).

Обе нозологии наследуются по аутосомно-доминантному типу и характеризуются нарушением кальциевого обмена в кератиноцитах, что приводит к нестабильности десмосом и развитию супрабазального акантолиза.

Таким образом, наследственные внутриэпидермальные пузырные дерматозы представляют собой отдельную патогенетическую группу, объединённую внутрикожным уровнем расслоения и генетической природой дефекта межклеточной адгезии.

6.2. Болезнь Хейли–Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка)

6.2.1. Этиология и патогенез

Болезнь Хейли–Хейли (БХХ) — редкое наследственное заболевание кожи, относящееся к группе внутриэпидермальных акантолитических дерматозов. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлено мутациями гена **АТР2С1**, кодирующего кальциевую АТФ-азу аппарата Гольджи (hSPCA1) (Hu и соавт., 2000; Sudbrak и соавт., 2000).

Белок hSPCA1 обеспечивает транспорт ионов кальция в аппарат Гольджи и поддерживает внутриклеточный кальциевый гомеостаз. Кальций играет ключевую роль в формировании и стабильности десмосом — межклеточных контактов эпидермиса. При мутациях АТР2С1 нарушается регуляция кальция в кератиноцитах, что приводит к дестабилизации десмосом и развитию супрабазального акантолиза.

Таким образом, межклеточные связи разрушаются не вследствие аутоиммунной агрессии, а в результате генетически детерминированного дефекта клеточной адгезии. Это принципиально отличает болезнь Хейли–Хейли от истинной пузырчатки.

Гистологически акантолиз имеет характерный вид, описываемый как «развалившаяся кирпичная стена» — хаотично расположенные кератиноциты при относительной сохранности базального слоя (Bolognia, 2018).

Пузыреобразование при данном заболевании является следствием выраженного супрабазального акантолиза, однако клинически пузыри нередко быстро вскрываются и трансформируются в эрозии.

6.2.2. Клиническая картина

Болезнь Хейли–Хейли обычно манифестирует во втором–третьем десятилетии жизни, однако возможны как более ранние, так и более поздние дебюты. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением с периодами относительной ремиссии и обострениями различной продолжительности.

Болезнь Хейли–Хейли чаще манифестирует после полового созревания, преимущественно в возрасте 20–40 лет. Несмотря на генетическую природу заболевания, клинические проявления редко возникают в детском возрасте. Это объясняется тем, что мутация гена АТР2С1 приводит к частичному, а не полному нарушению функции кальциевой АТФ-азы аппарата Гольджи. В раннем возрасте компенсаторные механизмы клеточного гомеостаза позволяют поддерживать относительную стабильность десмосом. С возрастом, под влиянием механического трения, гипергидроза, гормональных факторов и микробной колонизации складок кожи, компенсаторные возможности истощаются, что приводит к клинической манифестации заболевания.

Наиболее типичной локализацией являются интертригинозные зоны — подмышечные впадины, паховые складки, подмамарные области, латеральные поверхности шеи, реже — межъягодичная складка и аногенитальная область

(рис. 6.2). Такая избирательность поражения обусловлена ролью механического трения, повышенной влажности и гипергидроза в провокации акантолиза.



Рис. 6.2. Болезнь Хейли–Хейли. Эрозивное поражение подмышечной области. В подмышечной складке определяется эритематозная эрозивная бляшка с мацерацией, поверхностными трещинами и участками шелушения. Пузырные элементы отсутствуют вследствие их быстрого вскрытия. Характерны локализация в интритригинозной зоне и хронический рецидивирующий характер поражения.

Клинически заболевание начинается с появления мелких поверхностных везикул или пузырей на фоне умеренной эритемы. Однако пузырьные элементы быстро вскрываются, формируя болезненные эрозии с мацерацией. В результате образуются влажные эрозивные бляшки с неровными, фестончатыми краями, покрытые серозными корками и трещинами. Нередко присоединяется вторичная бактериальная или грибковая инфекция, что сопровождается усилением воспаления и неприятным запахом.

Симптом Никольского при болезни Хейли–Хейли может быть положительным в пределах поражённого очага, поскольку межклеточные связи кератиноцитов ослаблены вследствие акантолиза. Однако он не является генерализованным и не столь выражен, как при вульгарной пузырчатке. За пределами клинически изменённой кожи симптом, как правило, отрицательный. Это связано с тем, что разрушение межклеточных контактов обусловлено локальной нестабильностью десмосом, а не системной аутоиммунной атакой.

Характерным является склонность очагов к слиянию с образованием обширных эрозивных бляшек. Нередко присоединяется вторичная бактериальная или кандидозная инфекция, что сопровождается усилением экссудации, неприятным запахом и болезненностью. Зуд может быть умеренным, однако болезненность и чувство жжения выражены значительно.

Обострения заболевания провоцируются механическим трением, повышенной влажностью, потливостью, инфекциями, перегреванием и стрессовыми факторами (Ben Lagha и соавт., 2020; Mathur и соавт., 2025).

Слизистые оболочки поражаются редко. Рубцевание, как правило, не выражено, однако при длительном течении возможно формирование поствоспалительной гиперпигментации.

Течение заболевания хроническое, с чередованием ремиссий и обострений. Провоцирующими факторами являются механическое трение, повышенная влажность, гипергидроз, инфекции, перегревание и стресс. Слизистые оболочки поражаются редко. Рубцевание, как правило, не выражено, однако возможна поствоспалительная гиперпигментация.

Таким образом, для болезни Хейли–Хейли характерны хронические рецидивирующие эрозивные поражения преимущественно в складках кожи с быстрым разрушением пузырного компонента и выраженной мацерацией.

6.2.3. Диагностика

Диагноз болезни Хейли–Хейли устанавливается на основании клинической картины и подтверждается морфологическим исследованием кожи. В типичных случаях сочетание рецидивирующих эрозивных поражений в интертригинозных зонах с отрицательной прямой иммунофлуоресценцией уже позволяет заподозрить заболевание, однако окончательная верификация осуществляется гистологически.

Гистологическая картина

При световой микроскопии (окраска гематоксилин-эозином) выявляется выраженный супрабазальный акантолиз с формированием множественных внутриэпидермальных щелей. Разрушение межклеточных связей носит диффузный характер и затрагивает преимущественно шиповатый слой эпидермиса. Базальный слой, как правило, сохраняется и остаётся прикреплённым к дерме.

Характерной особенностью является беспорядочное расположение кератиноцитов, утративших межклеточные контакты, что создаёт морфологическую картину, описываемую как феномен «развалившейся кирпичной стены». Внутриэпидермальные полости могут сливаться, формируя более крупные щели. В дерме определяется умеренная воспалительная инфильтрация, преимущественно лимфоцитарная.

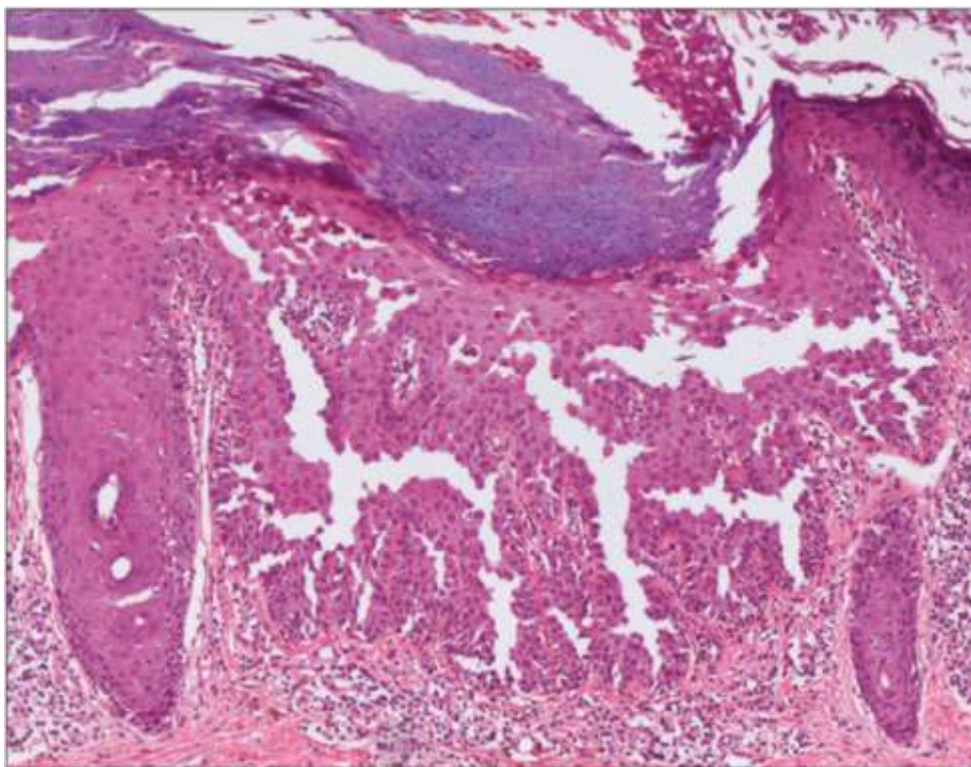


Рис. 6.2. Болезнь Хейли–Хейли. Гистологическая картина (H&E). В эпидермисе определяется выраженный супрабазальный акантолиз с образованием множественных внутриэпидермальных щелей. Кератиноциты расположены беспорядочно, межклеточные контакты разрушены («развалившаяся кирпичная стена»). Базальный слой относительно сохранён и прикреплён к дерме.

Иммуноморфологическое исследование

Прямая иммунофлуоресценция отрицательна: отложения IgG, IgA и C3 вдоль межклеточных пространств или базальной мембраны отсутствуют. Это принципиально отличает болезнь Хейли–Хейли от аутоиммунной пузырчатки, при которой выявляется межклеточная фиксация IgG.

Молекулярно-генетическая диагностика

Генетическое тестирование выявляет мутации гена ATP2C1, кодирующего кальциевую АТФ-азу аппарата Гольджи (hSPCA1). Подтверждение мутации имеет значение для окончательной верификации диагноза и генетического консультирования семьи (Hu и соавт., 2000; Sudbrak и соавт., 2000).

6.2.4. Лечение

В настоящее время стандартизированных международных клинических рекомендаций по лечению болезни Хейли–Хейли не разработано. Терапия основывается на современных экспертных обзорах и клинических данных (Ben Lagha и соавт., 2020; Mathur и соавт., 2025; Bolognia, 2018). Лечение носит преимущественно симптоматический характер и направлено на снижение частоты обострений, уменьшение воспаления и профилактику вторичной инфекции.

Базисная (немедикаментозная) терапия

Базис терапии составляют немедикаментозные меры. Поскольку заболевание обостряется под влиянием механического трения, повышенной влажности и гипергидроза, ключевое значение имеет устранение триггерных

факторов. Рекомендуется ношение свободной одежды из мягких натуральных тканей, снижение массы тела при наличии ожирения, поддержание сухости кожных складок и ограничение перегревания. Контроль потоотделения играет важную роль в профилактике рецидивов. Без коррекции провоцирующих факторов медикаментозная терапия часто оказывается недостаточно эффективной (Ben Lagha и соавт., 2020).

Местная терапия

Местная терапия является первым этапом лечения. В период обострения применяются топические кортикостероиды средней силы короткими курсами, что позволяет уменьшить воспаление и экссудацию. Однако длительное использование кортикостероидов в интертригинозных зонах ограничено риском атрофии кожи. В связи с этим для поддерживающей терапии целесообразно применение топических ингибиторов кальциневрина (такролимус, пимекролимус), которые могут использоваться более продолжительно и обладают противовоспалительным эффектом без выраженного атрофогенного действия (Bolognia, 2018; Ben Lagha и соавт., 2020).

Вторичная бактериальная и грибковая инфекция нередко осложняет течение заболевания. При признаках бактериального инфицирования назначаются местные антисептики и антибиотики, а при кандидозном поражении — топические антимикотики. В упорных случаях возможно применение системных противогрибковых средств (Mathur и соавт., 2025).

Системная терапия (при тяжёлом и рецидивирующем течении)

При тяжёлом и резистентном течении заболевания рассматривается возможность системной терапии. В литературе описано применение системных ретиноидов, коротких курсов системных глюкокортикостероидов, а также иммуномодулирующих препаратов. Системные ретиноиды (ациtretин) Могут снижать выраженность акантолиза за счёт регуляции дифференцировки кератиноцитов. Показаны при хроническом резистентном течении. Антигистаминные препараты используются вспомогательно для уменьшения зуда и травматизации (Mathur и соавт., 2025; Ben Lagha и соавт., 2020). Ботулинический токсин типа А считается патогенетически обоснованный метод. Снижение потоотделения приводит к уменьшению мацерации и механического разрушения десмосом. В клинических сериях показано уменьшение частоты рецидивов (Ben Lagha и соавт., 2020). Эффективность этих методов переменна и требует индивидуального подбора (Ben Lagha и соавт., 2020; Mathur и соавт., 2025).

Аппаратные методы

В ряде случаев при ограниченных, хронически рецидивирующих очагах применяются физические методы лечения, включая абляционный CO₂-лазер, дермабразию и другие деструктивные методики. Их цель заключается в удалении патологически изменённого эпидермиса с последующей регенерацией более стабильного эпителиального слоя. Однако данные методы используются преимущественно при резистентных формах заболевания (Ben Lagha и соавт., 2020).

СО₂-лазер (абляционный, 10 600 нм). Удаляет поражённый акантолитический эпидермис. После заживления формируется более устойчивый эпителий. Наиболее доказательная база среди аппаратных методов (серии клинических наблюдений).

Er:YAG-лазер (2940 нм). Более щадящая абляция, меньше термического повреждения, более быстрое заживление. После лазерной терапии возможны длительные ремиссии (6–24 месяца) (Ben Lagha и соавт., 2020).

Таким образом, лечение болезни Хейли–Хейли является ступенчатым и индивидуализированным. Основу составляет контроль триггеров и местная противовоспалительная терапия, тогда как системные и физические методы применяются при тяжёлом или рефрактерном течении. Заболевание имеет хронический характер, однако при адекватном ведении возможно достижение длительных ремиссий.

6.3 Болезнь Дарье (акантолитический дискератоз с возможным пузырьным компонентом)

Болезнь Дарье (Darier disease, кератоз фолликулярный, dyskeratosis follicularis) — редкий наследственный акантолитический дерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся нарушением кальциевого гомеостаза кератиноцитов, развитием акантолиза и дискератоза (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Bolognia и соавт., 2018; Nabif, 2016).

В классификации пузырных дерматозов заболевание относится к наследственным акантолитическим формам (гл. 6), поскольку формирование пузырных элементов обусловлено первичным дефектом межклеточной адгезии, а не аутоиммунным механизмом. В отличие от пемфигусов, при болезни Дарье отсутствуют аутоантитела к десмосомальным белкам и отрицательны данные прямой иммунофлуоресценции (Burge, 1994; Schmieder и соавт., 2023).

Следует учитывать, что при выраженном акантолизе и воспалении возможен пузырьный компонент, что может затруднять дифференциальную диагностику с акантолитическими аутоиммунными дерматозами.

6.3.1. Этиология и молекулярно-генетические основы

Болезнь Дарье обусловлена мутациями гена АТР2А2, локализованного на хромосоме 12q23–q24.1, кодирующего кальциевую АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума типа 2 (SERCA2) (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Schmieder и соавт., 2023).

Нарушение функции SERCA2 приводит к:

- снижению транспорта кальция в эндоплазматический ретикулум;
- нарушению внутриклеточного кальциевого гомеостаза;
- дефектной сборке и стабилизации десмосом;
- ослаблению межклеточной адгезии;
- развитию акантолиза и преждевременной кератинизации (дискератоза).

Принципиально важно, что сходные мутации гена АТР2А2 выявлены при акрокератозе верруциформном Гопфа, что подтверждает аллельную природу этих состояний (Dhitavat и соавт., 2003).

Таким образом, в основе заболевания лежит структурно-функциональный дефект кальций-зависимых адгезивных механизмов эпидермиса, а не иммунное повреждение.

6.3.2. Патогенез

Болезнь Дарье является наследственным акантолитическим дерматозом, в основе которого лежит мутация гена **ATP2A2**, кодирующего кальциевую АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума типа 2 (SERCA2) (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Schmieder и соавт., 2023). Данный белок обеспечивает активный транспорт ионов кальция из цитозоля в эндоплазматический ретикулум и играет ключевую роль в поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза кератиноцитов.

В норме в эпидермисе существует строго регулируемый кальциевый градиент: концентрация Ca^{2+} минимальна в базальном слое и постепенно увеличивается к зернистому слою. Этот градиент обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и межклеточной адгезии кератиноцитов. При мутациях ATP2A2 нарушается накопление кальция во внутриклеточных депо эндоплазматического ретикулума, что приводит к дестабилизации эпидермального кальциевого градиента и нарушению кальций-зависимых сигнальных путей.

Дефицит кальция оказывает двойное патогенетическое воздействие. Во-первых, нарушается сборка и стабильность десмосомального аппарата. Кальций является обязательным кофактором кадгеринов (десмоглеинов и десмоколлинов), обеспечивающих межклеточную адгезию. При его недостатке снижается конформационная стабильность адгезивных молекул, ослабляется сцепление между кератиноцитами и развивается супрабазальный акантолиз с формированием щелей и лакун в эпидермисе.

Во-вторых, нарушается процесс терминальной дифференцировки кератиноцитов. Кальций регулирует экспрессию генов кератинизации и формирование рогового слоя; его дисбаланс вызывает преждевременную и патологическую кератинизацию отдельных клеток — дискератоз. Таким образом, при болезни Дарье акантолиз сочетается с выраженными нарушениями ороговения.

Морфологически данный процесс проявляется супрабазальным расщеплением эпидермиса, акантолизом и характерными признаками дискератоза — формированием *corps ronds* (округлых клеток с эозинофильной цитоплазмой и гиперхромным ядром в шиповатом слое) и *grains* (уплощённых дискератотических клеток в роговом слое). Сочетание акантолиза и дискератоза является патогномоничным морфологическим признаком заболевания.

В отличие от болезни Хейли–Хейли, при которой мутации гена ATP2C1 приводят преимущественно к изолированному супрабазальному акантолизу без выраженного дискератоза, при болезни Дарье поражение SERCA2 обуславливает более глубокое нарушение кальций-зависимой регуляции дифференцировки эпидермиса.

Следует подчеркнуть, что акантолиз при болезни Дарье не имеет аутоиммунной природы: циркулирующие аутоантитела к десмосомальным белкам отсутствуют, прямая иммунофлуоресценция отрицательна, межклеточные депозиты IgG и C3 не выявляются (Bolognia и соавт., 2018; Schmieder и соавт., 2023).

Таким образом, патогенез болезни Дарье представляет собой генетически обусловленное нарушение кальциевого гомеостаза кератиноцитов, приводящее к сочетанию дефекта межклеточной адгезии и нарушений терминальной дифференцировки эпидермиса.

6.3.3. Клиническая картина

Болезнь Дарье обычно манифестирует в подростковом возрасте или в ранней взрослой жизни и характеризуется хроническим рецидивирующим течением с периодами обострения и относительной стабилизации процесса (Burge, 1994; Cooper, Burge, 2003; Nabif, 2016).

Общая клиническая характеристика

Основными элементами высыпаний являются множественные фолликулярные гиперкератотические папулы желтовато-коричневого или серовато-бурого цвета с плотной, шероховатой поверхностью.



Рис. 6.3. Болезнь Дарье (папулезно-гиперкератотическая форма с воспалительным компонентом). На представленном изображении визуализируются множественные мелкие гиперкератотические папулы красновато-коричневого цвета, преимущественно локализованные в себорейных зонах — в области грудины, молочных желёз и верхней части живота. Отмечается тенденция к слиянию элементов с формированием эритематозно-папулёзных участков. В центральной стеральной зоне выражена воспалительная инфильтрация.

Папулы склонны к слиянию, формируя бородавчатые, папилломатозные или себорейно-подобные бляшки. Преимущественная локализация — так называемые себорейные зоны: передняя поверхность грудной клетки, межлопаточная область, плечи, волосистая часть головы, лоб и носогубные складки (рис. 6.3). Характерно усиление высыпаний в тёплое время года, при повышенной влажности, перегревании и механической травматизации кожи.

В складках кожи (подмышечные, паховые области, под молочными железами) высыпания часто осложняются мацерацией, трещинами и вторичной инфекцией, что сопровождается неприятным запахом и субъективным дискомфортом.

Для болезни Дарье типичны изменения ногтей: продольные белесоватые или красноватые полосы, повышенная ломкость, подногтевой гиперкератоз, а также характерные V-образные выемки свободного края ногтевой пластины. У части пациентов выявляются точечные углубления (ямки) на ладонях и подошвах. Возможны папулёзные элементы на слизистой оболочке полости рта, чаще в виде мелких белесоватых папул.

Пузырный и эрозивный компонент

Несмотря на то, что классическая клиническая картина представлена папулёзно-гиперкератотическими элементами, при выраженном акантолизе и воспалении может формироваться пузырьный компонент.

Пузырные элементы, как правило, имеют следующие особенности:

- небольшие по размеру, поверхностные, нередко располагаются на эритематозном фоне;
- быстро вскрываются с образованием эрозий и корок;
- чаще возникают в зонах трения и мацерации (складки кожи);
- могут сопровождаться болезненностью и жжением.

Формирование пузырей связано с супрабазальным расщеплением эпидермиса вследствие акантолиза. Однако, в отличие от пемфигусов, пузыри при болезни Дарье:

- не являются доминирующим элементом высыпаний;
- не имеют тенденции к генерализации;
- не сопровождаются положительной прямой иммунофлуоресценцией;
- возникают на фоне выраженного гиперкератоза и папилломатоза.

В фазе обострения возможно появление эрозивных участков и пузыреподобных элементов, что может клинически имитировать акантолитические аутоиммунные дерматозы, прежде всего пемфигус вульгарный или болезнь Хейли–Хейли. Однако отсутствие типичных вялых генерализованных пузырей, отрицательная ПИФ и характерная морфологическая картина позволяют провести дифференциальную диагностику (Cooper, Burge, 2003; Nabif, 2016).

Таким образом, клиническая картина болезни Дарье характеризуется хроническим папулёзно-гиперкератотическим процессом с преимущественным поражением себорейных зон, к которому при обострении может присоединяться вторичный пузырно-эрозивный компонент, обусловленный выраженным акантолизом.

6.3.4. Диагностика

Диагностика болезни Дарье основывается на совокупности клинических данных, семейного анамнеза и морфологического подтверждения. В отличие от аутоиммунных акантолитических дерматозов, иммунологические методы не выявляют специфических изменений, что имеет принципиальное значение для

дифференциальной диагностики (Bologna и соавт., 2018; Schmieder и соавт., 2023).

Клиническая диагностика

Клинический диагноз болезни Дарье устанавливается на основании характерной совокупности признаков. Заболевание проявляется множественными гиперкератотическими папулами, преимущественно локализующимися в себорейных зонах — в области грудины, межлопаточной области, на волосистой части головы и лице. Папулы склонны к слиянию с образованием папилломатозных, бородавчатых или себорейно-подобных бляшек. Течение хроническое, рецидивирующее, с тенденцией к обострениям в тёплое время года, при повышенной влажности и перегревании.

Важным клиническим признаком являются изменения ногтевых пластин: продольные белесоватые или красноватые полосы, ломкость, подногтевой гиперкератоз и характерные V-образные выемки свободного края. У части пациентов выявляется отягощённый семейный анамнез, что отражает аутосомно-доминантный тип наследования.

В фазе обострения возможно появление эрозивных участков и поверхностных пузыреподобных элементов, особенно в складках кожи, что может клинически имитировать акантолитические аутоиммунные дерматозы. В подобных случаях требуется исключение пемфигуса и болезни Хейли–Хейли.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование кожи является основным подтверждающим методом диагностики болезни Дарье.

В эпидермисе выявляется супрабазальный акантолиз с формированием щелей и лакун над базальным слоем. Характерной особенностью является сочетание акантолиза с выраженным дискератозом. В шиповатом и зернистом слоях определяются типичные дискератотические клетки типа *corps ronds*, а в роговом слое — уплощённые клетки типа *grains*.

Эпидермис утолщён за счёт акантоза и папилломатоза, отмечается ортокератотический гиперкератоз. В дерме определяется умеренный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат.

Сочетание супрабазального акантолиза с выраженным дискератозом является ключевым морфологическим критерием болезни Дарье и позволяет дифференцировать её от других акантолитических дерматозов (рис. 6.4).

Иммунологические методы

Прямая иммунофлуоресценция отрицательная.

Межклеточные депозиты IgG и C3 не выявляются, циркулирующие аутоантитела к десмосомальным белкам отсутствуют.

Данный признак имеет решающее значение при дифференциальной диагностике с пемфигусом.

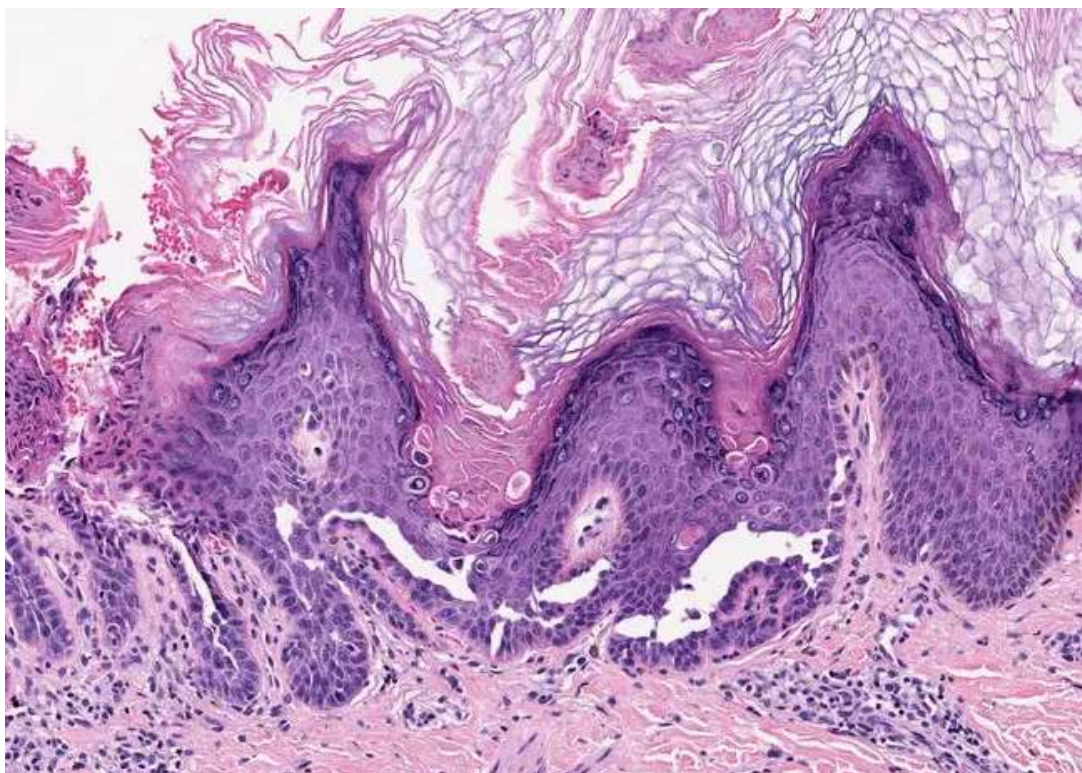


Рис. 6.4. Болезнь Дарье — гистологическая картина (H&E).

Определяется выраженный папилломатоз и акантоз эпидермиса, гиперкератоз рогового слоя, а также супрабазальный акантолиз с формированием щелей над базальным слоем. В шиповатом и зернистом слоях визуализируются дискератотические клетки типа *corps ronds*, а в роговом слое — уплощённые клетки типа *grains*, что отражает выраженный дискератоз. В дерме отмечается умеренный периваскулярный воспалительный инфильтрат.

Генетическая диагностика

При атипичном течении или необходимости подтверждения наследственного характера заболевания возможно проведение молекулярно-генетического исследования с выявлением мутаций гена *ATP2A2*.

Генетическая диагностика особенно показана:

- при сомнительных клиничко-морфологических данных;
- при раннем дебюте заболевания;
- при планировании медико-генетического консультирования.

Таким образом, диагностика болезни Дарье базируется на характерной клинической картине и подтверждается гистологическим выявлением сочетания супрабазального акантолиза и дискератоза при отрицательных иммунологических исследованиях.

6.3.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика болезни Дарье проводится с заболеваниями, сопровождающимися акантолизом, гиперкератозом или папулёзно-эритематозными высыпаниями в себорейных зонах. Особое значение имеет исключение аутоиммунных акантолитических дерматозов и других наследственных форм нарушения межклеточной адгезии.

Пемфигус вульгарный. При пемфигусе вульгарном формируются вялые пузыри с тонкой покрывкой, склонные к быстрому вскрытию, часто с поражением слизистых оболочек. Гистологически определяется супрабазальный

акантолиз без выраженного дискератоза. Ключевым диагностическим критерием является положительная прямая иммунофлуоресценция с выявлением межклеточных депозитов IgG и C3. При болезни Дарье иммунные депозиты отсутствуют, а морфологическая картина характеризуется сочетанием акантолиза с выраженным дискератозом (corps ronds и grains).

Болезнь Хейли–Хейли. Для болезни Хейли–Хейли типично преимущественное поражение складок кожи, рецидивирующее течение с эрозиями и мацерацией. Гистологически выявляется выраженный супрабазальный акантолиз с характерной картиной «разрушенной кирпичной стены», однако дискератоз выражен минимально или отсутствует. В отличие от болезни Дарье, отсутствуют corps ronds и grains. Иммунофлуоресценция отрицательная при обоих заболеваниях, что требует опоры на морфологические критерии и клиническую локализацию.

Себорейный дерматит. Клинически проявляется эритематозно-сквамозными очагами в себорейных зонах, однако отсутствуют плотные гиперкератотические папулы и папилломатозные бляшки. Гистологически характерны спонгиоз, паракератоз, поверхностный воспалительный инфильтрат без акантолиза и дискератоза. Наследственный характер отсутствует.

Псориаз. При псориазе отмечаются эритематозные бляшки с серебристыми чешуйками, положительный симптом Ауспитца. Гистологически выявляются акантоз с удлинением эпидермальных выростов, паракератоз, истончение надсосочковых пластинок и микроабсцессы Мунро. Акантолиз и дискератоз не характерны. Локализация преимущественно на разгибательных поверхностях, что помогает в дифференциальной диагностике.

Акрокератоз верруциформный Гопфа. Проявляется плоскими бородавчатыми папулами, преимущественно на тыльных поверхностях кистей и стоп. Гистологически отсутствует выраженный акантолиз и дискератоз; выявляется гиперкератоз и папилломатоз. Следует учитывать, что акрокератоз верруциформный Гопфа является аллельным вариантом болезни Дарье и также обусловлен мутациями гена ATR2A2, однако клинически протекает без выраженного акантолитического и пузырьного компонента.

Таким образом, основными критериями дифференциальной диагностики болезни Дарье являются сочетание супрабазального акантолиза с выраженным дискератозом, отрицательная прямая иммунофлуоресценция и характерная клиническая локализация высыпаний.

6.3.6. Лечение

На сегодняшний день унифицированных международных клинических рекомендаций, основанных на крупных рандомизированных исследованиях, для болезни Дарье не разработано. Терапия основывается на клиническом опыте, данных наблюдательных исследований и рекомендациях профильных руководств по дерматологии (Bolognia и соавт., 2018; Nabif, 2016; Schmieder и соавт., 2023).

Лечение носит симптоматический характер и направлено на уменьшение гиперкератоза, подавление воспаления, профилактику вторичной инфекции и снижение частоты обострений.

Общие принципы

Пациентам рекомендуется избегать перегревания и повышенной влажности, минимизировать механическое трение кожи, ограничивать ультрафиолетовое воздействие, соблюдать гигиену кожных складок и своевременно лечить вторичную бактериальную и грибковую инфекцию.

При наличии мацерации в складках показано применение подсушивающих и антисептических средств.

Местная терапия

При ограниченных формах заболевания применяются топические ретиноиды (адапален, третиноин) — уменьшают гиперкератоз и нормализуют кератинизацию, кератолитические средства (салициловая кислота 2–5 %, мочевины 10–20 %), топические глюкокортикостероиды короткими курсами при выраженном воспалении, антисептические препараты при эрозивных участках, а при признаках вторичной инфекции — местные антибактериальные или противогрибковые средства.

Местная терапия эффективна при лёгких и локализованных формах, однако при распространённом процессе её недостаточно.

Системная терапия

При среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания препаратами выбора являются системные ретиноиды.

Ацитретин. Рекомендуемая доза: 0,25–0,5 мг/кг/сут с возможным увеличением до 0,5–1 мг/кг/сут в зависимости от переносимости. Отмечается уменьшение гиперкератоза, сглаживание папул и снижение частоты обострений.

Изотретиноин. Назначается в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут, преимущественно при выраженном воспалительном компоненте.

Эффект развивается в течение 4–8 недель. Поддерживающая терапия проводится индивидуально, возможны рецидивы после отмены препарата.

Перед началом терапии ретиноидами необходим контроль функции печени, липидного профиля и исключение беременности. Женщинам детородного возраста обязательна надёжная контрацепция.

Альтернативные методы.

В отдельных случаях описана эффективность перорального витамина А (высокие дозы, под лабораторным контролем), циклоспорина при тяжёлых воспалительных формах, лазерной абляции и дермабразии при ограниченных гиперкератотических очагах, фотодинамической терапии (по данным отдельных наблюдений).

Однако данные методы не входят в стандартизированные схемы и применяются индивидуально.

Лечение пузырьного и эрозивного компонента

При наличии пузыреподобных элементов и эрозий показаны антисептическая обработка, атравматичные повязки, короткие курсы топических

глюкокортикостероидов, а при вторичном инфицировании — системная антибактериальная терапия по показаниям.

Следует подчеркнуть, что системные глюкокортикостероиды не являются стандартной терапией болезни Дарье и применяются крайне редко, преимущественно при выраженном воспалительном компоненте.

Заболевание имеет хроническое течение с периодами ремиссии и обострений. Полное излечение невозможно ввиду генетической природы заболевания. При правильно подобранной терапии возможно достижение стойкой клинической ремиссии и значительное улучшение качества жизни пациента.

Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018. Раздел: Hailey-Hailey disease.

Bolognia J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018. Раздел: Darier disease.

Habif T.P. Clinical Dermatology. 6th ed. Elsevier; 2016. Раздел: Darier disease.

Глава 7. Инфекционные пузырьные поражения кожи

Инфекционные пузырьные поражения кожи представляют собой группу заболеваний, при которых формирование пузыря является вторичным феноменом и обусловлено прямым цитопатическим действием вирусов либо токсин-опосредованным повреждением межклеточных контактов эпидермиса.

В отличие от истинных аутоиммунных пузырьных дерматозов, при инфекционных поражениях:

- отсутствуют аутоантитела к структурным белкам кожи;
- прямая иммунофлуоресценция отрицательная;
- пузырь формируется вторично;
- повреждение кожи обусловлено прямым действием инфекционного агента или его токсинов.

К инфекционным пузырьным поражениям относятся вирусные и бактериальные формы.

7.1. Вирусные пузырьные поражения кожи

Вирусные инфекции занимают ведущее место среди инфекционных причин пузыреобразования. Пузырь формируется вследствие внутриклеточной репликации вируса, цитопатического эффекта и баллонной дегенерации кератиноцитов.

Вирусные пузырьные поражения кожи представляют собой группу инфекционных заболеваний, при которых формирование пузыря обусловлено прямым цитопатическим действием вируса на кератиноциты. В отличие от аутоиммунных пузырьных дерматозов, пузыреобразование при вирусных инфекциях является вторичным процессом и связано с внутриклеточной репликацией вируса, баллонной дегенерацией эпидермальных клеток и их последующим лизисом.

Иммунологические механизмы, характерные для пемфигусов и пемфигоидов, при данных заболеваниях отсутствуют: аутоантитела не выявляются, прямая иммунофлуоресценция отрицательная.

К вирусным пузырьным поражениям кожи относятся:

- простой герпес (HSV-1, HSV-2);
- опоясывающий лишай (Herpes zoster);
- ветряная оспа.

7.1.1. Простой герпес (HSV-1, HSV-2)

Этиология

Простой герпес — вирусная инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus*, HSV), относящимся к семейству *Herpesviridae*. HSV-1 преимущественно ассоциирован с орофациальными поражениями, тогда как HSV-2 чаще вызывает генитальные формы заболевания, однако перекрёстная локализация возможна (Bolognia и соавт., 2018; Habif, 2016).

Патогенез

После первичного инфицирования вирус проникает в эпителий кожи или слизистых оболочек через микроповреждения и начинает активную репликацию в кератиноцитах. Внутриклеточная репликация сопровождается выраженным цитопатическим эффектом, приводящим к баллонной дегенерации инфицированных клеток, их некрозу и разрушению эпидермиса (Whitley и соавт., 2007).

Баллонная дегенерация характеризуется резким набуханием кератиноцитов, вакуолизацией цитоплазмы и нарушением внутриклеточных структур. Разрыв десмосом при этом носит вторичный характер и обусловлен разрушением самой клетки, а не первичным иммунным поражением межклеточных адгезивных молекул. В результате формируется внутриэпидермальный пузырь, заполненный серозным экссудатом и клеточным детритом.

После первичной репликации вирус распространяется по чувствительным нервным волокнам в регионарные ганглии, где сохраняется в латентном состоянии. При реактивации происходит повторная репликация вируса с его антероградным транспортом к коже, что клинически проявляется рецидивом заболевания (Whitley и соавт., 2007; Bolognia и соавт., 2018).

Иммунный ответ при герпетической инфекции носит цитотоксический характер. В процессе элиминации инфицированных клеток участвуют CD8⁺ Т-лимфоциты и NK-клетки, а также цитокины (IFN- γ , TNF- α), усиливающие апоптоз поражённых клеток. Данный механизм является противовирусным и не относится к аутоиммунным процессам (Whitley и соавт., 2007).

Клиническая картина



Рис. 7.1. Простой герпес (HSV-1) — типичная клиническая картина. На представленном изображении визуализируется характерная клиническая картина простого герпеса: сгруппированные мелкие прозрачные везикулы, расположенные на гиперемизированном основании, формирующие так называемый «герпетический букет».

Пузырьки напряжённые, однокамерные, с серозным содержимым. Часть элементов имеет тенденцию к слиянию, некоторые находятся в стадии вскрытия с формированием поверхностных эрозий. Эритематозный фон выражен умеренно, что отражает воспалительный компонент процесса.

Клинически заболевание проявляется сгруппированными мелкими напряжёнными везикулами на эритематозном фоне — так называемый «герпетический букет». Пузырьки однокамерные, быстро вскрываются с образованием болезненных эрозий и корок.

Типичная локализация — губы и перiorальная область при HSV-1, а также генитальная область при HSV-2. Течение заболевания, как правило, рецидивирующее. Нередко высыпаниям предшествуют продромальные симптомы в виде жжения, покалывания или зуда в зоне будущего поражения (Habif, 2016; Bolognia и соавт., 2018).

Гистологическая картина

Гистологически определяется внутриэпидермальный пузырь, обусловленный баллонной дегенерацией кератиноцитов. Характерны внутриклеточный отёк, образование многоядерных гигантских клеток, маргинация хроматина и наличие внутриядерных вирусных включений. Возможны очаговый некроз эпидермиса и умеренный воспалительный инфильтрат в дерме (Bolognia и соавт., 2018; Whitley и соавт., 2007).

Прямая иммунофлуоресценция отрицательная, что подтверждает отсутствие аутоиммунного механизма пузыреобразования.

Лечение

Лечение простого герпеса направлено на подавление репликации вируса, сокращение продолжительности клинических проявлений, уменьшение выраженности болевого синдрома и снижение частоты рецидивов. В настоящее время стандартом терапии являются системные противовирусные препараты — аналоги нуклеозидов, ингибирующие вирусную ДНК-полимеразу (Bolognia и соавт., 2018; Habif, 2016).

При первичном эпизоде инфекции рекомендуется назначение ацикловира в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней либо валацикловира по 1 г 2 раза в сутки, либо фамцикловира по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Начало терапии в первые 24–48 часов от появления симптомов существенно сокращает продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений.

При рецидивирующем течении лечение наиболее эффективно при назначении в продромальном периоде. Применяют ацикловир 800 мг 2–3 раза в сутки в течение 5 дней, либо валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, либо короткие режимы фамцикловира.

У пациентов с частыми рецидивами (более 6 эпизодов в год) показана супрессивная терапия ацикловиром 400 мг 2 раза в сутки или валацикловиром 500 мг–1 г 1 раз в сутки на протяжении 6–12 месяцев с последующей оценкой необходимости продолжения лечения.

При тяжёлых, диссеминированных формах, а также у лиц с иммунодефицитом показано внутривенное введение ацикловира в дозе 5–10 мг/кг каждые 8 часов.

Местная терапия (кремы с ацикловиром или пенцикловиром) может применяться при лёгких формах заболевания, однако её эффективность уступает системной терапии. Противовирусные препараты не устраняют латентную инфекцию, однако существенно снижают тяжесть и длительность клинических проявлений.

7.1.2. Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*)

Этиология

Опоясывающий лишай вызывается реактивацией вируса *Varicella-Zoster* (VZV) — нейротропного вируса семейства *Herpesviridae*, ранее перенесённого в виде ветряной оспы. После первичной инфекции вирус сохраняется в латентном состоянии в чувствительных спинальных и черепных ганглиях (Gershon и соавт., 2015; Cohen, 2013).

Реактивация происходит при снижении клеточного иммунитета (возраст, иммуносупрессия, онкологические заболевания, стресс), что приводит к репликации вируса и его распространению по чувствительным нервным волокнам к коже.

Патогенез

При реактивации вирус реплицируется в нейронах чувствительных ганглиев, затем распространяется по аксонам к соответствующему дерматому. В эпидермисе развивается цитопатический эффект, сходный с инфекцией HSV: баллонная дегенерация кератиноцитов, внутриклеточный отёк и некроз (Bolognia и соавт., 2018).

Формирование пузыря обусловлено:

- баллонной дегенерацией кератиноцитов;
- разрушением межклеточных контактов вторично;
- лизисом инфицированных клеток;
- формированием внутриэпидермальных везикул.

Одновременно развивается выраженная воспалительная реакция в дерме и поражение нервных структур, что клинически проявляется интенсивным болевым синдромом (Cohen, 2013).

Клиническая картина

Заболевание начинается с продромального периода, включающего:

- боль, жжение или парестезии в пределах одного дерматома;
- общую слабость, субфебрилитет.

Через 1–3 дня появляются сгруппированные везикулы на эритематозном фоне. Высыпания располагаются строго по ходу дерматома, чаще односторонне и не переходят срединную линию.

Пузырьки напряжённые, серозные, могут сливаться. В дальнейшем элементы вскрываются с образованием эрозий и корок. Возможны геморрагические и некротические формы при тяжёлом течении.

Наиболее частая локализация:

- межрёберные дерматомы (торакальная форма);
- ветви тройничного нерва (офтальмическая форма).

Характерной особенностью является выраженный болевой синдром, который может сохраняться после регресса кожных проявлений в виде постгерпетической невралгии (Cohen, 2013; Gershon и соавт., 2015).

Гистологическая картина

Гистологические изменения сходны с простым герпесом и включают внутриэпидермальный пузырь, баллонную дегенерацию кератиноцитов, многоядерные гигантские клетки, внутриядерные вирусные включения, воспалительный инфильтрат в дерме. Прямая иммунофлуоресценция отрицательная.

Лечение

Терапия опоясывающего лишая направлена на подавление вирусной репликации, уменьшение выраженности болевого синдрома и профилактику постгерпетической невралгии. Наибольшая эффективность достигается при начале лечения в первые 72 часа от появления высыпаний (Cohen, 2013; Bolognia и соавт., 2018).

Препаратами первой линии являются системные противовирусные средства: ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней, либо валацикловир по 1 г 3 раза в сутки в течение 7 дней, либо фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Валацикловир и фамцикловир обладают более высокой биодоступностью и удобством применения.

Выраженный болевой синдром требует обязательной коррекции. В зависимости от интенсивности боли применяют нестероидные противовоспалительные препараты, габапентин или прегабалин, трициклические антидепрессанты. При тяжёлых формах возможно кратковременное назначение опиоидных анальгетиков.

При офтальмическом зостере, диссеминированных формах или у пациентов с иммунодефицитом показано внутривенное введение ацикловира в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов.

Профилактика опоясывающего лишая осуществляется вакцинацией лиц старше 50 лет, что позволяет значительно снизить риск заболевания и развития постгерпетической невралгии (Cohen, 2013).

7.1.3. Ветряная оспа (*Varicella*)

Этиология

Ветряная оспа — острая вирусная инфекция, вызываемая вирусом *Varicella-Zoster (VZV)*, относящимся к семейству *Herpesviridae*. Заболевание является первичной формой инфекции VZV, чаще развивается в детском возрасте и характеризуется высокой контагиозностью (Gershon и соавт., 2015; Bolognia и соавт., 2018).

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путём. После первичного инфицирования вирус вызывает генерализованную виремию с последующим поражением кожи и слизистых оболочек.

Патогенез

После проникновения через слизистые оболочки верхних дыхательных путей вирус реплицируется в регионарных лимфатических узлах, затем

развивается первичная и вторичная вирусемия. Вирус гематогенно достигает кожи, где инфицирует кератиноциты.

В эпидермисе развивается выраженный цитопатический эффект, включающий баллонную дегенерацию кератиноцитов, внутриклеточный отёк, некроз инфицированных клеток, формирование внутриэпидермальных везикул.

Пузырь формируется вследствие лизиса клеток и накопления серозного экссудата. Разрушение межклеточных контактов носит вторичный характер. Иммунный ответ направлен на элиминацию инфицированных клеток и не имеет аутоиммунной природы (Gershon и соавт., 2015).

После перенесённой инфекции вирус сохраняется в латентном состоянии в чувствительных ганглиях и может реактивироваться в виде опоясывающего лишая.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, с умеренной интоксикации, субфебрильной или фебрильной температуры.

Характерной особенностью является выраженный полиморфизм высыпаний: одновременно на коже присутствуют пятна, папулы, везикулы и корки («ложный полиморфизм»).

Везикулы мелкие, поверхностные, однокамерные, располагаются на гиперемизованном основании и напоминают «каплю росы на лепестке розы». Пузырьки быстро вскрываются или подсыхают с образованием корочек.

Высыпания носят волнообразный характер с появлением новых элементов в течение нескольких дней. Локализация — лицо, туловище, волосистая часть головы; возможны поражения слизистых оболочек.

У взрослых течение может быть более тяжёлым, с выраженной интоксикацией и риском осложнений.

Таким образом, ветряная оспа представляет собой первичную генерализованную инфекцию VZV, при которой пузырь формируется вследствие прямого цитопатического действия вируса и не связан с аутоиммунными механизмами.

Лечение

Лечение ветряной оспы зависит от возраста пациента, тяжести течения и наличия факторов риска осложнений. У иммунокомпетентных детей заболевание в большинстве случаев протекает доброкачественно и требует преимущественно симптоматической терапии. У подростков, взрослых, беременных женщин и лиц с иммунодефицитом риск осложнений значительно выше, что определяет необходимость назначения системной противовирусной терапии (Gershon и соавт., 2015; Bologna и соавт., 2018).

При неосложнённом течении у детей показаны симптоматические мероприятия: контроль температуры тела, применение жаропонижающих средств (за исключением ацетилсалициловой кислоты ввиду риска синдрома Рея), антигистаминные препараты при выраженном зуде, местная антисептическая обработка элементов для профилактики вторичной бактериальной инфекции. Важно предупреждать расчёсывание высыпаний.

Системная противовирусная терапия показана:

- взрослым пациентам;
- подросткам старше 12 лет;
- лицам с хроническими заболеваниями;
- пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию;
- при тяжёлом или осложнённом течении.

Препаратом выбора является ацикловир. У иммунокомпетентных пациентов его назначают внутрь в дозе 800 мг 5 раз в сутки в течение 5–7 дней. Наибольшая эффективность достигается при начале лечения в первые 24 часа от появления высыпаний.

При тяжёлых формах, пневмонии, энцефалите, а также у пациентов с иммунодефицитом показано внутривенное введение ацикловира в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов.

Беременным с тяжёлым течением также рекомендуется системная противовирусная терапия под контролем специалиста.

Профилактика ветряной оспы осуществляется активной иммунизацией живой аттенуированной вакциной против VZV, что существенно снижает заболеваемость и частоту тяжёлых осложнений (Gershon и соавт., 2015).

Таким образом, при ветряной оспе у детей без факторов риска лечение преимущественно симптоматическое, тогда как у взрослых и иммунокомпрометированных пациентов обязательна ранняя противовирусная терапия для предупреждения осложнений.

7.2. Бактериальные пузырьные поражения кожи

Бактериальные пузырьные поражения кожи представляют собой группу инфекционных заболеваний, при которых формирование пузыря обусловлено действием бактериальных токсинов или прямым гнойно-воспалительным процессом в эпидермисе. В отличие от вирусных и аутоиммунных пузырьных дерматозов, пузыреобразование при данных состояниях связано либо с токсин-опосредованным расщеплением межклеточных связей, либо с формированием субкорнеальных гнойных полостей.

Наибольшее клиническое значение имеют:

- буллёзное импетиго;
- синдром ошпаренной кожи (SSSS).

7.2.1. Буллёзное импетиго

Этиология

Буллёзное импетиго вызывается токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus*, продуцирующими эксфолиативные токсины (эксфолиатин А и В) (Bolognia и соавт., 2018; Nabif, 2016).

Заболевание чаще встречается у новорождённых и детей раннего возраста.

Патогенез

Эксфолиативные токсины обладают протеолитической активностью и избирательно расщепляют десмоглеин-1 — ключевой компонент десмосом поверхностных слоёв эпидермиса.

В результате развивается субкорнеальное расщепление эпидермиса без выраженной воспалительной реакции. В отличие от пемфигуса листовидного, повреждение носит токсический, а не аутоиммунный характер.



Рис. 7.2. Буллёзное импетиго. На изображении представлены поверхностные вялые пузыри на эритематозном основании. Часть элементов вскрыта с формированием эрозий, покрытых тонкими серозными корками. Покрышка булл тонкая и легко разрушается. Клиническая картина соответствует буллёзной форме импетиго, вызванной токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus*.

Клиническая картина

Заболевание начинается с появления вялых пузырей с тонкой покрывкой, заполненных серозным или серозно-гнойным содержимым. Пузыри склонны к быстрому увеличению в размерах и легко вскрываются, образуя поверхностные эрозии с влажной, лакированной поверхностью.

По мере подсыхания экссудата могут формироваться тонкие серозно-жёлтые корки, однако плотные «медовые» корки, типичные для небуллёзного импетиго, выражены менее значительно (рис. 7.2).

Локализация — лицо, туловище, ягодичная область, конечности. Заболевание чаще наблюдается у детей раннего возраста. Общее состояние обычно остаётся удовлетворительным.

Лечение

Основу терапии составляет антибактериальная терапия.

При ограниченных формах применяются местные антибиотики (мупиноцин, фузидиевая кислота).

При распространённом процессе показана системная терапия антистафилококковыми антибиотиками (диклоксациллин, цефалексин; при подозрении на MRSA — клиндамицин или другие препараты по чувствительности) (Stevens и соавт., 2014).

7.2.2. Синдром ошпаренной кожи (*Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS, эксфолиативный дерматит Риттера*)

Этиология

Синдром ошпаренной кожи вызывается токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus*, продуцирующими эксфолиативные токсины (ETA и ETB). В отличие от буллёзного импетиго, при SSSS кожные проявления обусловлены не локальной инфекцией кожи, а системным действием циркулирующих токсинов (Ladhani, 1998; Bolognia и соавт., 2018).

Первичный очаг инфекции, как правило, локализуется вне кожи. Наиболее частыми источниками являются - носоглотка, конъюнктива, пупочная ранка у новорождённых, среднее ухо и мочевые пути.

Из первичного очага эксфолиативные токсины попадают в кровоток и гематогенно распространяются, вызывая токсинемию.

Патогенез

Эксфолиативные токсины являются сериновыми протеазами, специфически расщепляющими десмоглеин-1 — основной адгезивный белок десмосом поверхностных слоёв эпидермиса.

В результате развивается генерализованный субкорнеальный акантолиз с формированием обширного расслоения эпидермиса. Поражение носит токсин-опосредованный характер и не связано с аутоиммунными механизмами.

Ключевой особенностью SSSS является гематогенное распространение токсина при отсутствии массивного бактериального обсеменения кожи.

Синдром ошпаренной кожи почти всегда наблюдается у новорождённых и детей раннего возраста, что обусловлено рядом факторов:

1. Незрелость почечной функции. Эксфолиативные токсины выводятся почками. У новорождённых снижена клубочковая фильтрация и канальцевая экскреция, что приводит к накоплению токсина в крови и усилению его системного действия.
2. Недостаток нейтрализующих антител. У взрослых, как правило, имеются IgG к эксфолиативным токсинам, ограничивающие их активность. У детей такие антитела отсутствуют или находятся на низком уровне.
3. Повышенная чувствительность кожи. У детей эпидермис тоньше, а экспрессия десмоглеина-1 относительно выше, что делает поверхностные слои кожи более восприимчивыми к действию токсина.

Даже небольшая концентрация циркулирующего токсина может вызывать выраженное расслоение эпидермиса.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, с высокой температурой, выраженной интоксикацией, раздражительностью и болезненностью кожи.

Вначале появляется диффузная эритема, напоминающая ожог. В дальнейшем формируются вялые пузыри и обширные участки отслойки эпидермиса (рис. 7.3). Симптом Никольского положительный.



Рис. 7.3. Синдром ошпаренной кожи (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS) у новорождённого. На изображении представлены характерные проявления синдрома ошпаренной кожи: диффузная эритема и поверхностная отслойка эпидермиса в области стоп с образованием тонких пластинчатых лоскутов. Отслойка носит поверхностный (субкорнеальный) характер и обусловлена токсин-индуцированным расщеплением десмоглеина-1 эксфолиативными токсинами *Staphylococcus aureus*.

Слизистые оболочки, в отличие от токсического эпидермального некролиза, обычно не поражаются, что является важным дифференциальным признаком.

Гистологическая картина

Гистологически определяется поверхностное (субкорнеальное) расщепление эпидермиса вследствие токсин-индуцированного акантолиза в зернистом слое. Воспалительный инфильтрат выражен минимально. Прямая иммунофлуоресценция отрицательная.

Лечение

Показана обязательная госпитализация.

Лечение синдрома ошпаренной кожи проводится исключительно в условиях стационара и включает системную антибактериальную терапию, интенсивную поддерживающую терапию и специализированный уход за кожей (Saleh и соавт., 2025; King, 2022).

Основу лечения составляет раннее назначение системных антистафилококковых антибиотиков. При инфекции, вызванной метициллин-чувствительными штаммами *Staphylococcus aureus* (MSSA), препаратами выбора являются β -лактамы антибиотиков, устойчивые к пенициллиназе, такие как оксациллин, нафциллин или цефазолин, вводимые внутривенно.

При подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, либо при тяжёлом течении заболевания показано назначение ванкомицина. В отдельных случаях возможно применение линезолида в соответствии с клинической ситуацией (Saleh и соавт., 2025; King, 2022).

С учётом токсин-опосредованного характера поражения целесообразно включение клиндамицина в состав комбинированной терапии, поскольку он подавляет синтез эксфолиативных токсинов стафилококка. При этом клиндамицин не применяется в виде монотерапии, а назначается совместно с β -лактамным антибиотиком либо ванкомицином (Saleh и соавт., 2025).

Помимо антибактериальной терапии, ключевое значение имеет поддерживающее лечение. Проводится инфузионная терапия с целью коррекции дегидратации и поддержания объёма циркулирующей крови, а также контроль электролитного баланса. Учитывая значительную потерю жидкости через повреждённую кожу, ведение пациентов во многом аналогично тактике лечения ожоговых больных (King, 2022).

Местная терапия включает асептическое ведение кожных покровов, использование неадгезивных повязок, применение мягких антисептиков и эмолентов. Следует избегать травматизации кожи и агрессивной механической обработки (Saleh и соавт., 2025).

При своевременном начале адекватной терапии прогноз у детей, как правило, благоприятный.

Bolognia J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. Раздел: Viral infections of the skin.

Habif T.P. *Clinical Dermatology*. 6th ed. Elsevier; 2016. Раздел: Viral infections.

Bolognia J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. Раздел: Bacterial infections of the skin.

Habif T.P. *Clinical Dermatology*. 6th ed. Elsevier; 2016. Раздел: Bacterial infections.

Глава 8. Иммуно-опосредованные и токсико-аллергические пузырьные поражения

Иммуно-опосредованные и лекарственно-индуцированные поражения кожи представляют собой гетерогенную группу состояний, объединённых общим механизмом повреждения эпидермиса — активацией клеточного иммунитета и развитием апоптоза кератиноцитов. Формирование пузыря в большинстве случаев носит вторичный характер и обусловлено отслойкой эпидермиса на фоне гибели клеток.

В клинической практике целесообразно выделять три основные подгруппы:

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ)

Иммуно-опосредованная реакция, чаще ассоциированная с инфекцией вируса простого герпеса (HSV). Характеризуется ограниченным повреждением эпидермиса, типичными «мишеневидными» элементами и относительно благоприятным течением.

Лекарственные кожные реакции (Drug eruptions)

Группа реакций гиперчувствительности, возникающих в ответ на приём медикаментов. Включают:

- макуло-папулёзную лекарственную сыпь;
- фиксированную лекарственную эритему;
- уртикарную лекарственную реакцию;
- буллёзные лекарственные реакции без признаков массивного некролиза.

Эти формы, как правило, протекают без генерализованного эпидермального некролиза и имеют благоприятный прогноз при отмене причинного препарата.

Тяжёлые лекарственные реакции с некролизом

К данной группе относятся:

- синдром Стивенса–Джонсона (SJS),
- токсический эпидермальный некролиз (TEN, синдром Лайелла),
- перекрёстные формы SJS/TEN overlap.

Эти состояния характеризуются массивным иммуно-опосредованным апоптозом кератиноцитов, приводящим к обширной отслойке эпидермиса, тяжёлой интоксикации и высокой летальности.

Многоформная экссудативная эритема не является лёгкой формой синдрома Стивенса–Джонсона. Данная концепция является устаревшей. Современные представления рассматривают МЭЭ и SJS/TEN как различные заболевания с разным патогенезом, триггерами и клиническим течением:

- при МЭЭ ведущим фактором чаще выступает HSV-инфекция и развивается ограниченный иммунный ответ;
- при SJS/TEN поражение, как правило, лекарственно-индуцированное и сопровождается массивным некролизом эпидермиса.

Разграничение этих состояний имеет принципиальное значение для прогноза и тактики лечения.

Для более глубокого понимания механизмов развития SJS/TEN и других тяжёлых токсико-аллергических реакций необходимо рассмотреть фундаментальное биологическое понятие апоптоза — программируемой формы клеточной гибели, лежащей в основе эпидермального повреждения при данных заболеваниях.

8.1. Апоптоз: понятие и основные механизмы

Апоптоз — это программируемая, энерго-зависимая, генетически контролируемая форма гибели клетки, протекающая без выраженной воспалительной реакции. В отличие от некроза, апоптоз характеризуется упорядоченной активацией внутриклеточных протеаз (каспаз), фрагментацией ДНК, конденсацией хроматина и формированием апоптотических телец, которые затем фагоцитируются без развития воспалительного «взрыва» (Elmore, 2007; Kumar и соавт., 2021).

Ключевым морфологическим субстратом апоптоза являются уменьшение объёма клетки («сморщивание»), маргинация и конденсация хроматина, фрагментация ядра, образование мембранных пузырьков и формирование апоптотических телец.

8.1.1. Основные пути активации апоптоза

Выделяют два классических сигнальных пути и один цитотоксический механизм:

1. Рецепторный (экзогенный) путь

Реализуется через активацию так называемых «death receptors», в частности Fas (CD95). Связывание Fas с FasL приводит к формированию DISC-комплекса, активации каспазы-8 и последующему каскаду каспаз с активацией эффекторной каспазы-3 (Elmore, 2007).

Данный путь играет важную роль в иммунно-опосредованных поражениях кожи, включая SJS/TEN.

2. Митохондриальный (эндогенный) путь

Активируется при клеточном стрессе, лекарственном повреждении, оксидативном стрессе или повреждении ДНК. Нарушение баланса белков семейства Bcl-2 (Bcl-2/Bax) приводит к повышению проницаемости митохондрий, выходу цитохрома c и активации каспазы-9 с последующим включением каспазы-3 (Kumar и соавт., 2021).

3. Перфорин-гранзимовый механизм

Реализуется цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками. Перфорин формирует поры в мембране клетки-мишени, что позволяет гранзимам проникать внутрь и непосредственно активировать каспазу-3 либо индуцировать митохондриальное повреждение. Этот путь считается одним из наиболее быстрых механизмов индукции апоптоза (Kumar и соавт., 2021).

Общий исполнительный этап

Независимо от пути активации, ключевым эффекторным звеном является каспаза-3, которая расщепляет структурные белки цитоскелета и активирует эндонуклеазы, вызывая фрагментацию ДНК. В токсико-аллергических

поражениях кожи активация этих путей приводит к массивному апоптозу кератиноцитов и вторичной отслойке эпидермиса.

8.2. Многоформная экссудативная эритема

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) — острое иммунно-опосредованное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся развитием типичных «мишеневидных» элементов.

8.2.1. Этиология

Наиболее частой причиной является инфекция вирусом простого герпеса (HSV-1, реже HSV-2). Рецидивы МЭЭ нередко следуют за клиническим или субклиническим эпизодом герпетической инфекции (Huff, 1992; Trayer et al., 2019; Sokumbi, Wetter, 2012).

HSV-ассоциированная МЭЭ рассматривается как иммунно-опосредованный процесс, при котором в коже выявляются фрагменты вирусной ДНК и вирусные антигены при отсутствии жизнеспособного вируса.

Вторым по значимости инфекционным триггером является *Mycoplasma pneumoniae*, особенно у детей и подростков. В этих случаях заболевание может сопровождаться более выраженным поражением слизистых оболочек (Trayer et al., 2019; Bolognia и соавт., 2018).

Реже в качестве возможных триггеров описаны вирус Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), аденовирус и вирусы гепатита.

Лекарственно-индуцированная МЭЭ встречается значительно реже, чем инфекционно-ассоциированная форма. В качестве возможных провоцирующих препаратов описаны сульфаниламиды, пенициллины, НПВС и противоэпилептические средства.

Однако в современной дерматологии подчёркивается, что большинство тяжёлых лекарственных реакций с некролизом относятся к спектру SJS/TEN, а не к истинной МЭЭ (Sokumbi, Wetter, 2012; Bolognia и соавт., 2018).

Несмотря на высокую распространённость вируса простого герпеса в популяции, многоформная экссудативная эритема развивается лишь у небольшой части инфицированных лиц. Это свидетельствует о наличии индивидуальной предрасположенности, обусловленной генетическими и иммунологическими особенностями организма.

Предполагается, что развитие МЭЭ связано с вариациями механизмов антиген-презентации, особенностями цитотоксического CD8⁺ Т-клеточного ответа и повышенной чувствительностью кератиноцитов к апоптотическим сигналам. Именно эти факторы определяют переход от обычного герпетического рецидива к иммунно-опосредованному поражению кожи (Huff, 1992; Sokumbi, Wetter, 2012; Bolognia и соавт., 2018).

Таким образом, МЭЭ в большинстве случаев является инфекционно-ассоциированной иммунной реакцией, а не классической лекарственной токсикодермией.

8.2.2. Патогенез

В большинстве случаев многоформная экссудативная эритема ассоциирована с инфекцией вируса простого герпеса (HSV). После реактивации вируса в чувствительных ганглиях происходит его репликация в эпителии слизистых оболочек, однако в коже при МЭЭ, как правило, не выявляется жизнеспособный вирус.

Считается, что вирусная ДНК или её фрагменты транспортируются в кожу мононуклеарными клетками крови. В очагах МЭЭ обнаруживаются фрагменты HSV-DNA и вирусные антигены при отсутствии репликативно активного вируса (Huff, 1992; Sokumbi, Wetter, 2012). Таким образом, в коже формируется своеобразный «иммунологический отпечаток» HSV-инфекции.

Экспрессия вирусных антигенов в кератиноцитах приводит к активации CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые индуцируют апоптоз инфицированных клеток через Fas-FasL-зависимые и перфорин-гранзимовые механизмы. Повреждение эпидермиса носит ограниченный характер и обусловлено локальной цитотоксической реакцией. В отличие от SJS/TEN, при МЭЭ развивается локальная иммунная реакция с формированием типичных мишеневидных элементов, без генерализованной отслойки эпидермиса.

Основным механизмом гибели кератиноцитов является иммунно-опосредованный апоптоз, реализуемый через цитотоксические Т-клетки и высвобождение провоспалительных цитокинов (Bolognia и соавт., 2018).

8.2.3. Клиническая картина

Заболевание начинается остро. Характерным элементом является «мишеневидная» (target) бляшка, состоящая из трёх зон - центральная тёмная или пузырьная зона, бледный отёчный валик и периферическое эритематозное кольцо.



Рис. 8.1. Многоформная экссудативная эритема, слизисто-кожная форма. В области красной каймы губ отмечаются выраженная гиперемия и отёчность, множественные болезненные эрозии, покрытые плотными серозно-геморрагическими корками желтовато-бурого цвета, местами трещины. Слизистая оболочка полости рта

гиперемирована, отёчна, с участками поверхностных эрозий и фибринозного налёта. Картина соответствует эрозивному поражению слизистой и губ в рамках многоформной экссудативной эритемы.

Высыпания симметричны и преимущественно локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, кистях, стопах, иногда — на лице и шее, при тяжелом течении поражается слизистая ротовой полости (Trayes и соавт., 2019; Nabif, 2016).

Выделяют:

- МЭЭ minor — преимущественное поражение кожи без выраженного поражения слизистых;
- МЭЭ major — с вовлечением одной или нескольких слизистых оболочек.

Системные симптомы, как правило, умеренные или отсутствуют. Течение обычно самоограничивающееся, продолжительность заболевания составляет 2–4 недели.

8.2.4. Гистологическая картина

Гистологически выявляется вакуолярная дегенерация базального слоя единичные апоптотические кератиноциты периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат и субэпидермальные пузырьки при более выраженном повреждении.

Массивного некролиза эпидермиса, характерного для SJS/TEN, не наблюдается (Bolognia и соавт., 2018).

8.2.5. Дифференциальная диагностика

МЭЭ необходимо дифференцировать с синдромом Стивенса–Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом, лекарственными экзантемами, уртикарией.

Принципиальным отличием является наличие типичных «мишеневидных» элементов и отсутствие обширного эпидермального некролиза.

8.2.6. Лечение

Лечение многоформной экссудативной эритемы определяется тяжестью клинического течения и характером триггера. Основными задачами терапии являются устранение причинного фактора, подавление клеточно-опосредованного воспаления, купирование симптомов и профилактика рецидивов (Trayes и соавт., 2019; Bolognia и соавт., 2018).

1. Этиотропная терапия

HSV-ассоциированная МЭЭ

Поскольку в 80–90% случаев МЭЭ имеет инфекционный триггер, преимущественно вирус простого герпеса, при наличии клинических или анамнестических признаков герпетической инфекции показано назначение противовирусной терапии (Huff, 1992; Sokumbi и Wetter, 2012).

Применяются ацикловир, валацикловир и фамцикловир

Особое значение противовирусная терапия имеет при рецидивирующем течении и при появлении герпетических высыпаний за 3–14 дней до развития МЭЭ (Trayes и соавт., 2019).

При частых рецидивах рекомендована пролонгированная противовирусная профилактика (ацикловир или валацикловир в профилактических дозах) в течение нескольких месяцев (Sokumbi и Wetter, 2012; Bolognia и соавт., 2018).

Лекарственно-индуцированная МЭЭ

При подозрении на медикаментозный триггер обязательна немедленная отмена причинного препарата. Повторное назначение противопоказано ввиду риска рецидива и возможной более тяжелой реакции (Habif, 2016; Trayes и соавт., 2019).

2. Лечение в зависимости от степени тяжести

МЭЭ minor (кожная форма без поражения слизистых)

Течение, как правило, самоограничивающееся и длится 2–4 недели.

Назначаются:

Системная терапия (симптоматическая) антигистаминные препараты при зуде, НПВС при болевом синдроме.

Местная терапия топические глюкокортикостероиды средней силы, эмоленты и антисептики при наличии эрозий.

В большинстве случаев специфическая системная иммуносупрессия не требуется (Trayes и соавт., 2019; Habif, 2016).

МЭЭ major (поражение слизистых оболочек)

При вовлечении слизистых оболочек (полости рта, гениталий) терапия более активная.

Системная терапия включает короткий курс системных глюкокортикостероидов (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) по показаниям, противовирусные препараты при HSV-триггере, антигистаминные средства.

Следует отметить, что вопрос системных ГКС остаётся дискуссионным, однако при тяжёлом воспалении слизистых их кратковременное применение допускается в клинической практике (Sokumbi и Wetter, 2012; Bolognia и соавт., 2018).

Местное лечение включает топические ГКС, анестезирующие гели (при поражении слизистой полости рта), мягкие антисептики, адекватное обезболивание и при необходимости — госпитализация (обезвоживание, выраженный болевой синдром).

3. Рецидивирующая МЭЭ

При частых рецидивах, особенно HSV-ассоциированных, основой лечения является длительная противовирусная профилактика (Huff, 1992; Sokumbi и Wetter, 2012).

В рефрактерных случаях могут рассматриваться: дапсон, азатиоприн, микофенолат мофетил.

Применение иммуномодулирующих препаратов возможно только при тяжёлом, устойчивом течении и под специализированным контролем (Bolognia и соавт., 2018).

МЭЭ является преимущественно клеточно-опосредованной иммунной реакцией, чаще всего ограниченной и саморазрешающейся.

В отличие от SJS/TEN, при МЭЭ отсутствует массивный эпидермальный некролиз, что определяет более благоприятный прогноз и иную терапевтическую тактику (Trayes и соавт., 2019; Bolognia и соавт., 2018).

8.3. Лекарственные кожные реакции (Drug eruptions)

Лекарственные кожные реакции (cutaneous adverse drug reactions, CADR) представляют собой наиболее частую форму нежелательных лекарственных эффектов, проявляющихся поражением кожи и слизистых оболочек. По данным литературы, кожные проявления составляют до 30–45% всех лекарственных реакций, а их частота в общей популяции достигает 2–3% (Bolognia и соавт., 2018; Khan, 2012).

Большинство лекарственных кожных реакций протекают доброкачественно и разрешаются после отмены причинного препарата. Однако небольшой процент случаев может трансформироваться в тяжёлые кожные реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включая SJS и TEN (Owen & Jones, 2021).

8.3.1. Этиология

К лекарственным препаратам, наиболее часто вызывающим кожные реакции, относятся антибиотики (особенно β -лактамы и сульфаниламиды), противосудорожные средства, аллопуринол, нестероидные противовоспалительные препараты, антиретровирусные препараты.

Развитие реакции зависит не только от свойств препарата, но и от генетической предрасположенности пациента, включая особенности HLA-профиля и индивидуальные механизмы антиген-презентации (Pichler, 2019).

8.3.2. Патогенез

Современные представления рассматривают лекарственные кожные реакции как результат иммунно-опосредованного ответа, чаще всего относящегося к IV типу гиперчувствительности (Pichler, 2007; Pichler, 2019).

Классификация IV типа гиперчувствительности (Pichler)

- IVa — Th1-опосредованные реакции (макуло-папулёзная сыпь);
- IVb — Th2-опосредованные реакции с эозинофилией;
- IVc — цитотоксические CD8⁺ Т-клеточные реакции (фиксированная лекарственная эритема, буллёзные формы);
- IVd — нейтрофильные реакции.

Особое значение имеет p-i-концепция (pharmacological interaction), согласно которой лекарственное вещество может напрямую взаимодействовать с Т-клеточным рецептором или молекулой HLA без формирования полноценного гаптен-белкового комплекса. Это приводит к быстрой активации Т-клеток и развитию клинической реакции (Pichler, 2019).

В большинстве доброкачественных форм повреждение кожи обусловлено ограниченной активацией Т-лимфоцитов и локальным высвобождением цитокинов, без массивного некролиза эпидермиса.

8.3.3. Клинические формы

1. Макуло-папулёзная лекарственная сыпь

Наиболее распространённая форма CADR. Проявляется симметричной эритематозной макуло-папулёзной сыпью с преимущественной локализацией на туловище. Возникает через 5–14 дней после начала терапии.

Патогенетически связана с Th1-опосредованной реакцией (IVa тип). Прогноз благоприятный при отмене препарата (Bolognia и соавт., 2018; Khan, 2012).

2. Фиксированная лекарственная эритема (*Fixed Drug Eruption, FDE*)

Фиксированная лекарственная эритема представляет собой локализованную форму лекарственной гиперчувствительности, характеризующуюся появлением одного или нескольких чётко отграниченных эритематозных очагов, которые рецидивируют строго в одном и том же анатомическом участке при повторном приёме причинного препарата. После разрешения очага сохраняется стойкая поствоспалительная гиперпигментация (Bolognia и соавт., 2018; Habif, 2016).

FDE относится к реакциям гиперчувствительности IVc типа (цитотоксический вариант), опосредованным CD8⁺ Т-лимфоцитами (Pichler, 2007; Pichler, 2019).

Патогенетический процесс развивается, поэтапно начиная с сенсибилизация к лекарственному веществу. Лекарственный препарат или его метаболит распознаётся иммунной системой. Взаимодействие может происходить по механизму гаптенизации либо по р-і-концепции (*pharmacological interaction*), приводя к активации специфических Т-лимфоцитов. После развивается формирование тканевой иммунной памяти. После первичного эпизода воспаления в поражённом участке кожи сохраняются CD8⁺ Т-клетки резидентной памяти (*tissue-resident memory T cells, Trm*). Эти клетки локализуются преимущественно в эпидермисе и дермо-эпидермальном соединении и длительно персистируют в данном участке кожи. Именно наличие локальных Trm-клеток объясняет «фиксированный» характер рецидива.

При повторном поступлении причинного препарата Trm-клетки активируются практически мгновенно. Реакция остаётся локальной, поскольку иммунная память сосредоточена в конкретном участке кожи, что отличает FDE от генерализованных лекарственных реакций.

Активированные CD8⁺ Т-клетки индуцируют апоптоз кератиноцитов через Fas–FasL-опосредованный путь, высвобождение перфорина и гранзима В, локальную продукцию TNF-α. В результате развивается очаговый эпидермальный апоптоз.

Клинически это проявляется чётко ограниченной эритемой, отёком, возможным формированием пузыря (при выраженном цитотоксическом повреждении), последующей стойкой гиперпигментацией вследствие повреждения базального слоя и меланоцитов.

Пузырь при FDE формируется вторично, вследствие локального апоптоза кератиноцитов, а не вследствие акантолиза.

Клинические особенности. Чаще поражаются губы, гениталии, кисти, стопы. Интервал между повторным приёмом препарата и появлением очага

может составлять от нескольких часов до суток (рис. 8.2). Системные симптомы обычно отсутствуют. Возможна множественная форма (multiple FDE). Редко — генерализованная буллёзная FDE, требующая дифференциации с SJS/TEN (Owen & Jones, 2021).



Рис. 8.2. Фиксированная лекарственная эритема (Fixed Drug Eruption) на сульфаниламид. Округлые чётко отграниченные эритематозные пятна на коже стоп, возникающие в ответ на приём сульфаниламидного препарата. Характерной особенностью является появление высыпаний в одном и том же месте при повторном приёме лекарства; после регресса возможно формирование стойкой гиперпигментации.

3. Уртикарная лекарственная реакция

Уртикарная лекарственная реакция относится к наиболее частым формам немедленных гиперчувствительных реакций на лекарственные препараты. Клинически проявляется появлением транзиторных волдырей (urticae), сопровождающихся интенсивным зудом. Элементы имеют бледный центр и эритематозный ободок, исчезают без остаточных изменений в течение 24 часов (Bolognia и соавт., 2018; Nabif, 2016).

Патогенез. В большинстве случаев реализуется по механизму IgE-опосредованной реакции немедленного типа (I тип гиперчувствительности) с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением гистамина, триптазы, лейкотриенов и простагландинов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и формированию отёка дермы (Khan, 2012; Pichler, 2007).

Следует учитывать, что лекарственная уртикария может развиваться и по не-IgE-зависимым механизмам, включая прямое высвобождение гистамина (опиоиды, ванкомицин), активацию системы комплемента, псевдоаллергические реакции и ингибирование ЦОГ-1 (НПВС) (Pichler, 2019; Bolognia и соавт., 2018).

Временные характеристики Реакция обычно развивается в течение минут или нескольких часов после приёма препарата. Повторное воздействие может приводить к более быстрому и выраженному ответу вследствие уже сформированной сенсibilизации (Khan, 2012).

Клинические особенности. Волдыри мигрируют. Каждый элемент сохраняется менее 24 часов. Отсутствует поствоспалительная гиперпигментация. Эпидермис интактный. Возможное сочетание с ангиоотёком.

В отличие от Т-клеточных лекарственных реакций, уртикарная форма не сопровождается апоптозом кератиноцитов и некролизом эпидермиса (Bolognia и соавт., 2018; Owen & Jones, 2021).

Системные проявления. В ряде случаев уртикарная реакция может быть частью анафилактического спектра и сопровождаться гипотензией, бронхоспазмом или ларингоспазмом. Это требует немедленной клинической оценки и терапии (Khan, 2012; Owen & Jones, 2021).

4. Буллёзные лекарственные реакции без некролиза

Буллёзные лекарственные реакции без некролиза представляют собой редкую группу кожных побочных эффектов, характеризующихся ограниченным образованием пузырей при отсутствии выраженной системной интоксикации и без признаков обширного эпидермального некролиза. В отличие от тяжёлых кожных реакций (SJS/TEN), данные формы не сопровождаются генерализованным апоптозом кератиноцитов и тотальной отслойкой эпидермиса (Bolognia и соавт., 2018; Owen & Jones, 2021).

Патогенез. Механизм развития чаще связан с Т-клеточно-опосредованной гиперчувствительностью IV типа, преимущественно подтипа IVc (цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты), однако степень цитотоксического повреждения значительно менее выражена, чем при SJS/TEN (Pichler, 2007; Pichler, 2019).

Активация цитотоксических Т-клеток сопровождается локальным высвобождением перфорины, гранзима В, IFN- γ , TNF- α . Однако повреждение ограничивается очаговой деструкцией кератиноцитов без каскадного некролиза и массивной активации Fas/FasL-сигналинга, характерной для SJS/TEN (Owen & Jones, 2021).

Клинические особенности. Ограниченное количество пузырей с отсутствием обширной отслойки эпидермиса, наблюдается отрицательный симптом Никольского. Сохранённое общее состояние пациента. Минимальные или отсутствующие системные симптомы.

Пузыри могут формироваться на фоне эритемы или фиксированного очага воспаления. В ряде случаев наблюдается буллёзная трансформация фиксированной лекарственной эритемы.

Слизистые оболочки, как правило, не вовлекаются либо поражаются минимально, что принципиально отличает данные формы от SJS/TEN (Bolognia и соавт., 2018).

Патоморфология. Гистологически выявляется субэпидермальное или интраэпидермальное расщепление, ограниченный некроз отдельных кератиноцитов, периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, возможная примесь эозинофилов. Признаки тотального некролиза эпидермиса отсутствуют.

Прямая иммунофлуоресценция, как правило, отрицательная, что позволяет исключить аутоиммунные буллёзные дерматозы (Bolognia и соавт., 2018).

Дифференциальная диагностика. Необходимо проводить дифференциацию с синдромом Стивенса–Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом, буллёзным пемфигоидом, линейным IgA-дерматозом и инфекционными буллёзными поражениями.

Ключевыми критериями являются отсутствие системной токсичности, ограниченность поражения и отсутствие эпидермального некролиза (Owen & Jones, 2021).

Диагностика. Диагноз основывается на характерной клинической картине с временной связью с приёмом лекарственного препарата и регрессе высыпаний после отмены препарата

В сомнительных случаях проводится биопсия кожи с гистологическим исследованием. Прямая иммунофлуоресценция обычно отрицательная, что помогает исключить иммунобуллёзные заболевания (Bolognia и соавт., 2018).

8.3.4. Лечение лекарственных кожных реакций

1. Макуло-папулёзная лекарственная сыпь (МРЕ)

Основной принцип

Немедленная отмена причинного препарата.

Лёгкие формы. Антигистаминные препараты II поколения, топические глюкокортикостероиды средней активности и эмоленты

Среднетяжёлые формы. Кратковременные системные ГКС (преднизолон 0,5–1 мг/кг) при выраженном воспалении. Мониторинг состояния пациента

Госпитализация обычно не требуется. прогноз благоприятный

Регресс в течение 1–2 недель после отмены препарата. (Bolognia и соавт., 2018; Khan, 2012; Nabif, 2016).

2. Фиксированная лекарственная эритема (FDE)

Основной принцип.

Строгая отмена причинного препарата и документирование аллергии.

Локализованная форма: топические ГКС высокой активности и антисептическая обработка при эрозивности.

Буллёзная FDE: асептическое вскрытие крупных пузырей, топические ГКС. При выраженном воспалении — краткий курс системных ГКС.

Особенности

После регресса сохраняется гиперпигментация, рецидив возникает в том же месте (Pichler, 2007; Bolognia и соавт., 2018).

3. Уртикарная лекарственная реакция

Основным принципом лечения уртикарной лекарственной реакции является немедленная отмена причинного препарата. В большинстве случаев этого достаточно для купирования симптомов.

При лёгкой изолированной уртикарии назначаются антигистаминные препараты II поколения в стандартной терапевтической дозе; при необходимости допускается её увеличение в соответствии с клиническими рекомендациями. Данные средства уменьшают выраженность зуда и сокращают продолжительность высыпаний.

При сочетании уртикарии с ангиоотёком показано применение антигистаминных препаратов в комбинации с кратковременным курсом системных глюкокортикостероидов для подавления выраженного воспалительного компонента и профилактики прогрессирования отёка.

При развитии признаков системной анафилактической реакции (гипотензия, бронхоспазм, ларингоспазм) требуется неотложная терапия с внутримышечным введением адреналина в дозе 0,3–0,5 мг, проведением инфузионной терапии и обязательной госпитализацией пациента.

В большинстве случаев лекарственная уртикария купируется в течение 24–72 часов после отмены препарата. Следует учитывать, что повторная экспозиция причинного лекарственного средства значительно повышает риск более тяжёлой системной реакции (Khan, 2012; Habif, 2016; Owen & Jones, 2021).

4. Буллёзные лекарственные реакции без некролиза

Лечение буллёзных лекарственных реакций без признаков эпидермального некролиза также основывается на немедленной отмене причинного препарата.

При локализованных формах показано применение топических глюкокортикостероидов высокой активности, асептическое ведение пузырей и их аккуратная обработка антисептическими средствами. Крупные напряжённые пузыри могут быть осторожно вскрыты с сохранением покрывки для предотвращения инфицирования.

При выраженном воспалительном процессе допускается кратковременное назначение системных глюкокортикостероидов.

Госпитализация показана при наличии диагностических сомнений в отношении синдрома Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некролиза, при прогрессировании кожного процесса либо при вовлечении слизистых оболочек.

В отличие от тяжёлых кожных реакций (SCAR), данные формы не требуют проведения интенсивной терапии по принципам ведения пациентов с SJS/TEN. При своевременной отмене препарата прогноз, как правило, благоприятный (Bolognia и соавт., 2018; Owen & Jones, 2021).

Общие принципы ведения CADR это полная отмена подозреваемого препарата, избегание перекрёстно-реактивных средств, документирование аллергии в медицинской карте, при тяжёлых реакциях — консультация аллерголога. Повторное назначение препарата противопоказано

8.4. Синдром Стивенса–Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN)

Синдром Стивенса–Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN) относятся к тяжёлым лекарственно-индуцированным кожным реакциям (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) и рассматриваются как различные по тяжести формы единого патологического спектра (Roujeau & Stern, 1994; Harr & French, 2010).

8.4.1. Этиология

В подавляющем большинстве случаев (до 80–90%) заболевание связано с приёмом лекарственных препаратов (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014).

Наиболее значимые препараты-триггеры — это противосудорожные средства (карбамазепин, ламотриджин, фенитоин), аллопуринол, сульфаниламиды, β -лактамы антибиотики, НПВС (особенно оксикамы), некоторые антиретровирусные препараты.

Инфекционные факторы встречаются значительно реже и не играют ведущей роли, в отличие от многоформной экссудативной эритемы (Bolognia и соавт., 2018; Schneider & Cohen, 2017).

Несмотря на широкое применение лекарственных препаратов, SJS/TEN развивается лишь у ограниченного числа пациентов. Это объясняется совокупностью иммуногенетических и иммунологических факторов.

1. *p-i-концепция (pharmacological interaction with immune receptors)*. В ряде случаев лекарственный препарат не требует классической сенсibilизации. Он способен напрямую взаимодействовать с Т-клеточным рецептором (TCR) или молекулами HLA, вызывая немедленную активацию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Такой механизм получил название *p-i-концепции*. Результатом является одновременная активация большого пула цитотоксических Т-клеток, которые быстро переходят в эффекторный режим (Mockenhaupt, 2014; Harr & French, 2010).

2. *HLA-предрасположенность*. Генетическая предрасположенность играет ключевую роль. Определённые HLA-аллели способны более эффективно презентировать лекарственный антиген, что приводит к гиперактивации CD8⁺ Т-клеток.

Это объясняет индивидуальный риск, этнические различия, внезапность реакции при первом приёме препарата (Chung и соавт., 2008; Mockenhaupt, 2014).

3. *Цитокиновая среда и роль IL-15*. При TEN выявляется значительное повышение уровня IL-15, а также IFN- γ и TNF- α . IL-15 усиливает выживание CD8⁺ Т-клеток, экспрессию гранулизына и устойчивость цитотоксического ответа. Фактически IL-15 рассматривается как ключевой усилитель гранулизинопосредованного повреждения при TEN (Harr & French, 2010; Chung и соавт., 2008).

4. *Клональная экспансия «агрессивных» Т-клеток*. Активируются не все CD8⁺ лимфоциты, а определённые клоны, характеризующиеся высокой экспрессией FasL, гранулизына, перфорина и гранзима В. Эти клетки инфильтрируют кожу, и эпидермис становится своего рода «резервуаром» цитотоксических медиаторов (Chung и соавт., 2008).

5. *Потеря регуляторного контроля*. В норме цитотоксический ответ ограничивается регуляторными механизмами (T-reg, IL-10, TGF- β). При TEN тормозные сигналы снижены, что приводит к продолжению апоптоза даже при снижении антигенной стимуляции.

6. *Системность процесса*. Лекарство циркулирует в крови, иммунная активация происходит синхронно и генерализованно. Поэтому гранулизин и

другие цитотоксические медиаторы выделяются не локально, а диффузно, что и объясняет массивный эпидермальный некролиз.

8.4.2. Патогенез

SJS/TEN представляет собой Т-клеточно-опосредованную цитотоксическую реакцию IV типа гиперчувствительности, приводящую к массивной гибели кератиноцитов (Harr & French, 2010; Mockenhaupt, 2014).

1. *Активация цитотоксических Т-лимфоцитов.* Лекарственный препарат или его реактивный метаболит взаимодействует с HLA-молекулами, формируя иммуногенный комплекс. Это приводит к активации CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые инфильтрируют эпидермис и индуцируют апоптоз кератиноцитов (Roujeau & Stern, 1994; Harr & French, 2010).

2. *Перфорин–гранзимный механизм.* CD8⁺ Т-клетки и NK-клетки выделяют перфорин (формирование пор в мембране), гранзим В (активация каспаз), гранулизин.

Гранулизин признан ключевым медиатором массивной гибели кератиноцитов при SJS/TEN (Chung и соавт., 2008).

3. *Fas–FasL-зависимый путь.* У пациентов с SJS/TEN выявляется повышенный уровень растворимого Fas-лиганда, который связывается с Fas-рецепторами кератиноцитов, активируя каспазный каскад апоптоза (Abe и соавт., 2003).

Результатом указанных механизмов является диффузный апоптоз кератиноцитов, тотальный некроз эпидермиса, формирование субэпидермальной отслойки. Пузырь при SJS/TEN образуется вторично, вследствие полной гибели кератиноцитов и утраты жизнеспособности всего эпидермального пласта, а не вследствие разрушения межклеточных контактов.

Важно подчеркнуть, что акантолиз при SJS/TEN отсутствует. Десмосомы не являются первичной мишенью повреждения. Отслойка эпидермиса обусловлена некролизом (массовым апоптозом) кератиноцитов, в результате чего эпидермис теряет структурную целостность и отделяется от дермы единым пластом (Bolognia и соавт., 2018; Harr & French, 2010).

Таким образом, в отличие от пузырчатки, где пузырь формируется вследствие акантолиза, при SJS/TEN имеет место тотальный эпидермальный некролиз без акантолиза.

8.4.3. Классификация SJS/TEN по площади поражения кожи

Классификация синдрома Стивенса–Джонсона (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) основана на площади отслойки эпидермиса, выраженной в процентах от общей поверхности тела (Body Surface Area, BSA). Данный критерий имеет принципиальное значение для оценки тяжести состояния, прогноза и выбора тактики ведения (Mockenhaupt, 2014; Bolognia и соавт., 2018).

Выделяют три клинические формы:

1. *Stevens–Johnson syndrome (SJS).* Отслойка эпидермиса составляет менее 10% поверхности тела. Характерно обязательное поражение слизистых оболочек

(как правило, двух и более локализаций). Общая интоксикация выражена, однако площадь кожного некролиза ограничена.

2. *Overlap SJS/TEN (переходная форма)*. Отслойка эпидермиса составляет 10–30% поверхности тела. Данная форма отражает континуум патологического процесса и характеризуется нарастанием системной воспалительной реакции и риска осложнений.

3. *Toxic epidermal necrolysis (TEN)*. Отслойка эпидермиса превышает 30% поверхности тела. Наблюдается массивный некролиз эпидермиса с формированием обширных участков денудированной дермы. Состояние сопровождается выраженной интоксикацией, риском сепсиса, полиорганной недостаточности и высокой летальностью.

Следует подчеркнуть, что указанные формы представляют собой единый патологический спектр, различающийся степенью распространённости эпидермального некролиза, но имеющий сходные иммунопатогенетические механизмы (Mockenhaupt, 2014; Harr & French, 2010).

8.4.4. Клиническая картина

Заболевание начинается остро и, как правило, предшествуется продромальным периодом продолжительностью 1–3 дня, напоминающим вирусную инфекцию: высокая лихорадка, выраженная слабость, миалгии, головная боль, боль в горле, иногда кашель и конъюнктивит.

Продромальный период имеет важное диагностическое значение, поскольку нередко предшествует массивному поражению кожи и слизистых оболочек.

Кожные проявления развиваются быстро. Появляется болезненная эритема, на фоне которой формируются атипичные мишеневидные элементы с нечеткими границами и склонностью к слиянию. В отличие от многоформной экссудативной эритемы, классические «трёхзонные» мишени для SJS/TEN нехарактерны.

В дальнейшем возникают: вялые пузыри, быстро формирующиеся участки эпидермального некролиза, обширные зоны отслойки эпидермиса, положительный симптом Никольского (смещение эпидермиса при незначительном механическом воздействии).

Кожа становится резко болезненной; нередко пациенты отмечают выраженную гиперестезию ещё до появления отслойки.

Поражение слизистых оболочек наблюдается практически у всех пациентов и часто предшествует кожным изменениям. Наиболее часто вовлекаются: слизистая полости рта (эрозии, геморрагические корки на губах), конъюнктивы (конъюнктивит, эрозии, риск рубцевания), гениталии (болезненные эрозии), реже — слизистая дыхательных путей и ЖКТ.

При TEN формируется обширная отслойка эпидермиса, создающая клиническую картину, сходную с ожогом II степени. Потеря кожного барьера приводит к массивной потере жидкости, электролитным нарушениям, высокому риску инфекционных осложнений и сепсиса (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017; Harr & French, 2010).

Таким образом, SJS/TEN представляет собой жизнеугрожающее состояние с системным характером поражения, где кожные проявления являются отражением глубинного иммунопатологического процесса.

8.4.5. Диагностика

Диагноз SJS/TEN устанавливается на основании клинической картины, анамнеза лекарственного воздействия и подтверждается гистологическим исследованием. Заболевание относится к неотложным состояниям и требует немедленной оценки тяжести.

1. Клиническая диагностика. Клинический диагноз предполагается при наличии следующих признаков: острое начало с продромальным периодом (лихорадка, миалгии, боль в горле), болезненная эритема с быстрым прогрессированием, атипичные мишеневидные элементы, вялые пузыри, участки некролиза и отслойки эпидермиса, положительный симптом Никольского, обязательное поражение слизистых оболочек (2 и более локализаций), недавний приём потенциально опасного лекарственного препарата (за 1–3 недели до начала заболевания).

Особое значение имеет лекарственный анамнез. Наиболее критический период — первые 1–4 недели после начала нового препарата (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014).

2. Гистологическое исследование. Биопсия кожи является важным подтверждающим методом.

Типичные морфологические признаки: массивный апоптоз кератиноцитов, тотальный некроз эпидермиса, субэпидермальная отслойка, скудный воспалительный инфильтрат в дерме, отсутствие акантолиза.

Ключевым является тотальный эпидермальный некролиз, а не разрушение десмосом. Это принципиально отличает SJS/TEN от пузырчатки (Bolognia и соавт., 2018; Harr & French, 2010).

Прямая иммунофлуоресценция — отрицательная.

3. Лабораторная диагностика. Специфических лабораторных маркеров не существует, однако часто выявляются: лейкоцитоз или лейкопения, повышение С-реактивного белка, гипоальбуминемия, электролитные нарушения, признаки поражения печени или почек.

Лабораторные показатели используются прежде всего для оценки тяжести состояния и мониторинга осложнений.

4. Оценка тяжести — SCORTEN. Для прогностической оценки применяется шкала SCORTEN, учитывающая: возраст >40 лет, наличие злокачественного новообразования, частоту сердечных сокращений >120/мин, поражение >10% поверхности тела, уровень мочевины, глюкозы, бикарбоната.

Количество баллов коррелирует с летальностью (Mockenhaupt, 2014; Schneider & Cohen, 2017).

8.4.6. Дифференциальная диагностика

SJS/TEN необходимо дифференцировать с многоформной экссудативной эритемой (нет обширного некролиза), синдромом ошпаренной кожи (поверхностное расщепление, дети, отсутствует поражение слизистых),

пузырчаткой, буллёзными лекарственными реакциями без некролиза, токсическим шоком, обширными ожогами.

8.4.7. Лечение

Лечение SJS/TEN является неотложным и должно проводиться в условиях стационара, при TEN — преимущественно в отделении интенсивной терапии или ожоговом центре (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017).

Терапия включает четыре ключевых направления:

1. Немедленная элиминация триггера (обязательный этап)

- Немедленная отмена подозреваемого лекарственного средства
- Категорический запрет повторного назначения
- Исключение перекрёстно-реагирующих препаратов
- Документирование реакции в медицинской документации

Ранняя отмена причинного препарата является главным прогностическим фактором (Roujeau & Stern, 1994; Mockenhaupt, 2014).

2. Госпитализация

- SJS — стационарное лечение
- Overlap / TEN — ОРИТ или ожоговое отделение

Ведение пациента во многом аналогично лечению обширных ожогов (Habif, 2016; Schneider & Cohen, 2017).

3. Поддерживающая (базовая) терапия — основа лечения

Поддерживающая терапия является ключевым и наиболее доказанным компонентом лечения SJS/TEN. Именно адекватное интенсивное ведение пациента определяет прогноз заболевания и уровень летальности (Harr & French, 2010; Schneider & Cohen, 2017).

Инфузионная терапия. Учитывая массивную потерю жидкости через поражённую поверхность кожи, пациенты нуждаются в активной инфузионной поддержке. Проводится введение кристаллоидных растворов с коррекцией гиповолемии и профилактикой острой почечной недостаточности. Обязателен динамический контроль электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), кислотно-щелочного состояния и диуреза. При выраженной гипоальбуминемии возможно назначение альбумина по показаниям.

Уход за кожей. Ведение кожных покровов осуществляется по принципам лечения ожогов. Поражённые участки требуют асептического ухода, использования неадгезивных повязок и щадящей обработки. Не допускается агрессивная механическая травматизация. Применяются антисептики без спирта и смягчающие средства (эмоленты) для поддержания барьерной функции кожи и уменьшения дискомфорта.

Обезболивание. SJS/TEN сопровождаются выраженным болевым синдромом. Назначаются анальгетики, преимущественно парацетамол. При интенсивной боли показаны опиоидные анальгетики под контролем состояния пациента. Нестероидные противовоспалительные препараты нежелательны ввиду потенциальной лекарственной провокации и риска ухудшения состояния.

Питание. Рекомендуются раннее энтеральное питание с достаточным содержанием белка для компенсации катаболизма и ускорения регенерации тканей. Необходим контроль белкового и энергетического баланса.

Междисциплинарное ведение. Обязательным является участие смежных специалистов. Ежедневный осмотр офтальмолога необходим для профилактики тяжёлых рубцовых осложнений со стороны глаз. При поражении урогенитальных слизистых требуется консультация гинеколога или уролога. Пациенты с TEN должны находиться под наблюдением реаниматолога.

Таким образом, комплексная поддерживающая терапия составляет основу лечения SJS/TEN и во многом определяет исход заболевания (Harr & French, 2010; Schneider & Cohen, 2017).

4. Патогенетическая системная терапия

Дискуссионный раздел, однако современные данные позволяют выделить несколько направлений.

Глюкокортикостероиды. Наиболее оправданы в ранние сроки (первые 24–48 часов).

Метилпреднизолон пульс-терапия: 500–1000 мг/сут внутривенно × 3 дня, затем быстрое снижение дозы. Позднее назначение может повышать риск инфекционных осложнений (Habif, 2016; Mockenhaupt, 2014).

Внутривенные иммуноглобулины (IVIG). Назначают в дозе 0,4 г/кг/сут × 3–5 дней. Механизм: блокада Fas–FasL-опосредованного апоптоза (Abe et al., 2003). Наиболее оправданы при TEN и при прогрессировании несмотря на ГКС (Harr & French, 2010).

Циклоспорин. Назначают в дозе 3–5 мг/кг/сут. Подавляет активацию CD8⁺ Т-клеток. Снижает продукцию гранулизина. На сегодняшний день рассматривается как один из наиболее перспективных методов патогенетической терапии (Schneider & Cohen, 2017; Mockenhaupt, 2014).

Современные представления о таргетной терапии. С учётом ключевой роли гранулизина (Chung et al., 2008) Fas–FasL пути (Abe et al., 2003), цитотоксических CD8⁺ Т-клеток изучаются: анти-TNF препараты, ингибиторы IL-15, JAK-ингибиторы. Однако данные пока ограничены.

При SJS/TEN выживаемость пациента определяется прежде всего качеством поддерживающей терапии, а не агрессивностью иммуносупрессии (Roujeau & Stern, 1994; Schneider & Cohen, 2017).

Тестовые задания

1. Акантолиз является ведущим механизмом при:

- A. Буллёзном пемфигоиде
 - B. Пемфигусе вульгарном
 - C. Дерматите Дюринга
 - D. Эпидермолизе
 - E. SJS
-

2. Субэпидермальный пузырь характерен для:

- A. Пемфигуса листовидного
 - B. Болезни Дарье
 - C. Буллёзного пемфигоида
 - D. IgA-пемфигуса
 - E. Ветряной оспы
-

3. Основной антиген при буллёзном пемфигоиде:

- A. DSG3
 - B. BP180
 - C. DSC1
 - D. Коллаген IV
 - E. Филаггрин
-

4. При герпетиформном дерматите Дюринга выявляется:

- A. IgG по базальной мембране
 - B. IgA в сосочковом слое дермы
 - C. Межклеточное свечение IgG
 - D. Отсутствие иммунных депозитов
 - E. IgM в эпидермисе
-

5. Линейное свечение IgA вдоль базальной мембраны характерно для:

- A. IgA-пемфигуса
 - B. Линейного IgA-дерматоза
 - C. Пемфигуса вульгарного
 - D. Болезни Дарье
 - E. SJS
-

6. При токсическом эпидермальном некролизе ведущим механизмом является:

- A. Акантолиз
 - B. Иммунокомплексное воспаление
 - C. Массовый апоптоз кератиноцитов
 - D. Фиброз дермы
 - E. Гиперкератоз
-

7. Основной провоцирующий фактор SJS/TEN:

- A. Стресс
 - B. Аутоантитела
 - C. Лекарственные препараты
 - D. Дефицит витамина D
 - E. Травма
-

8. При болезни Дарье выявляется мутация:

- A. ATP2A2
 - B. ATP2C1
 - C. COL7A1
 - D. DSG3
 - E. BP230
-

9. Болезнь Хейли–Хейли связана с мутацией:

- A. ATP2A2
 - B. ATP2C1
 - C. COL17A1
 - D. DSC3
 - E. LAMA3
-

10. Дистрофический эпидермолиз связан с дефектом:

- A. Десмоглеина
 - B. Коллагена VII
 - C. BP180
 - D. Филаггрина
 - E. Эластина
-

11. Напряжённые пузыри чаще характерны для:

- A. Пемфигуса
 - B. Буллёзного пемфигоида
 - C. Болезни Дарье
 - D. Ветряной оспы
 - E. Импетиго
-

12. Межклеточное «сетчатое» свечение IgG характерно для:

- A. Пемфигуса
 - B. Пемфигоида
 - C. Дюринга
 - D. Эпидермолиза
 - E. TEN
-

13. При IgA-пемфигусе морфологически выявляются:

- A. Эозинофильные инфильтраты
 - B. Нейтрофильные микроабсцессы
 - C. Гранулёмы
 - D. Фиброз
 - E. Некроз дермы
-

14. Основной метод подтверждения аутоиммунного пузырьного дерматоза:

- A. Дерматоскопия
 - B. ПЦР
 - C. Прямая иммунофлуоресценция
 - D. Бакпосев
 - E. КТ
-

15. Пузырь более 5 мм называется:

- A. Везикула
 - B. Булла
 - C. Папула
 - D. Узел
 - E. Пустула
-

16. Симптом Никольского положителен при:

- A. Буллёзном пемфигоиде
 - B. Пемфигусе
 - C. Эпидермолизе
 - D. Импетиго
 - E. Дюринге
-

17. Основная терапия тяжёлого пемфигуса:

- A. Антибиотики
 - B. Глюкокортикостероиды
 - C. Антигистаминные
 - D. Витамины
 - E. НПВС
-

18. Ритуксимаб воздействует на:

- A. Т-лимфоциты
 - B. Нейтрофилы
 - C. В-лимфоциты (CD20)
 - D. Макрофаги
 - E. Кератиноциты
-

19. Гранулярные депозиты IgA в сосочках дермы характерны для:

- A. Пемфигуса
- B. Пемфигоида

- C. Дерматита Дюринга
 - D. Болезни Дарье
 - E. TEN
-

20. При инфекционных пузырьных дерматозах чаще наблюдаются:

- A. Аутоантитела к DSG
 - B. Бактериальные токсины
 - C. IgG4
 - D. Коллагеновые дефекты
 - E. Иммунокомплексы
-

21. Буллёзное импетиго вызывается:

- A. Стрептококком
 - B. Стафилококком
 - C. HSV
 - D. VZV
 - E. Candida
-

22. Ветряная оспа вызывается:

- A. HSV-1
 - B. VZV
 - C. CMV
 - D. EBV
 - E. HPV
-

23. Герпес зостер является реактивацией:

- A. HSV-2
 - B. VZV
 - C. CMV
 - D. Adenovirus
 - E. Parvovirus
-

24. Иммунокомплексные дерматозы характеризуются:

- A. Линейным свечением IgG
 - B. Гранулярными иммунными депозитами
 - C. Отсутствием воспаления
 - D. Акантолизом
 - E. Некрозом дермы
-

25. Для SJS характерно поражение:

- A. Только кожи
 - B. Только слизистых
 - C. Кожи и слизистых
-

- D. Только ладоней
 - E. Только волосистой части головы
-

26. При TEN площадь поражения кожи составляет:

- A. <10%
 - B. 10–20%
 - C. >30%
 - D. 5%
 - E. 15%
-

27. Основная цель индукционной терапии:

- A. Снижение веса
 - B. Достижение клинического контроля
 - C. Повышение IgE
 - D. Формирование рубца
 - E. Увеличение титра антител
-

28. При длительной терапии ГКС необходим контроль:

- A. Гликемии
 - B. Цвета кожи
 - C. Волос
 - D. Родинок
 - E. Пигментации
-

29. Перилезиональная биопсия выполняется:

- A. Из центра пузыря
 - B. На расстоянии 3–5 мм от очага
 - C. Из рубца
 - D. Из пустулы
 - E. Из некроза
-

30. Наследственные формы пузырных дерматозов обусловлены:

- A. Аутоантителами
- B. Генетическими мутациями структурных белков
- C. Лекарствами
- D. Виру

Правильные ответы: 1–B, 2–C, 3–B, 4–B, 5–B, 6–C, 7–C, 8–A, 9–B, 10–B, 11–B, 12–A, 13–B, 14–C, 15–B, 16–B, 17–B, 18–C, 19–C, 20–B, 21–B, 22–B, 23–B, 24–B, 25–C, 26–C, 27–B, 28–A, 29–B, 30–B

Ситуационные задачи

Задача 1. Акантолитический дерматоз

Женщина 46 лет жалуется на болезненные эрозии в полости рта в течение 3 месяцев. Позже появились вялые пузыри на коже туловища, быстро вскрывающиеся с образованием обширных эрозий. Симптом Никольского положительный.

Гистологически — супрабазальный пузырь, «ряд гробниц».

ПИФ — межклеточное свечение IgG в эпидермисе.

Вопросы:

1. Предполагаемый диагноз?
 2. Основной аутоантиген?
 3. Препарат первой линии?
 4. Показания к биологической терапии?
-

Задача 2. Субэпидермальный аутоиммунный дерматоз

Мужчина 72 лет отмечает появление напряжённых пузырей на коже живота и конечностей, выраженный зуд. Слизистые интактны.

Гистология — субэпидермальный пузырь.

ПИФ — линейное свечение IgG и C3 вдоль базальной мембраны.

Вопросы:

1. Наиболее вероятный диагноз?
 2. Основные антигены-мишени?
 3. Чем отличается от пемфигуса морфологически?
 4. Возможная стартовая терапия?
-

Задача 3. Иммунокомплексный дерматоз

Мужчина 28 лет предъявляет жалобы на интенсивный зуд и сгруппированные везикулы на разгибательных поверхностях локтей и коленей.

ПИФ — гранулярные отложения IgA в сосочковом слое дермы.

Вопросы:

1. Диагноз?
 2. С каким заболеванием кишечника может быть ассоциирован?
 3. Основной препарат лечения?
 4. Какой иммуноглобулин выявляется при ПИФ?
-

Задача 4. Наследственный дерматоз

Ребёнок с рождения имеет пузыри на коже после минимальной травмы. В процессе заживления формируются рубцы и милиумы.

Семейный анамнез отягощён.

Генетическое исследование выявило мутацию COL7A1.

Вопросы:

1. Диагноз?
2. Какой структурный белок нарушен?
3. На каком уровне формируется пузырь?
4. Принципы ведения пациента?

Задача 5. Токсико-аллергический синдром

Женщина 35 лет через 10 дней после приёма антибиотика отметила повышение температуры, появление болезненных пятен, затем пузыри и отслойку эпидермиса. Поражено около 35% поверхности кожи. Имеются эрозии на слизистых оболочках.

Вопросы:

1. Наиболее вероятный диагноз?
2. Основной патогенетический механизм?
3. Какие мероприятия должны быть проведены немедленно?
4. В каком отделении должен лечиться пациент?

Задача 6. Инфекционный пузырьный дерматоз

Ребёнок 4 лет. На коже туловища — вялые поверхностные пузыри с мутным содержимым, быстро вскрываются, образуя эрозии с медово-жёлтыми корками. Общее состояние удовлетворительное.

Вопросы:

1. Предполагаемый диагноз?
2. Возбудитель?
3. Механизм образования пузыря?
4. Основная терапия?

Глоссарий

I. Морфология и патоморфология

Акантолиз (acantholysis) — утрата межклеточной адгезии между кератиноцитами вследствие повреждения десмосом, приводящая к формированию внутриэпидермального пузыря.

Акантолитическая клетка — округлый кератиноцит с гиперхромным ядром и узким ободком цитоплазмы, выявляемый при цитологическом исследовании (клетка Тцанка).

Апоптоз кератиноцитов — программируемая клеточная гибель, участвующая в патогенезе токсико-аллергических пузырных синдромов (SJS/TEN).

Булла (bulla) — полостной элемент диаметром более 5 мм, заполненный серозным, серозно-геморрагическим или гнойным содержимым.

Везикула (vesicula) — мелкий полостной элемент диаметром до 5 мм.

Внутриэпидермальный пузырь — полость, формирующаяся в пределах эпидермиса при акантолизе.

Субэпидермальный пузырь — расслоение кожи ниже эпидермиса, на уровне дермоэпидермального соединения.

Супрабазальный пузырь — внутриэпидермальный пузырь, расположенный над базальным слоем (характерен для пемфигуса вульгарного).

Субкорнеальный пузырь — пузырь, расположенный непосредственно под роговым слоем (характерен для пемфигуса листовидного).

Интерфейсный дерматит — воспалительное повреждение на уровне базального слоя эпидермиса и дермоэпидермального соединения.

Ряд гробниц — гистологическая картина сохранённого базального слоя при супрабазальном акантолизе.

Милиум — мелкая кератиновая киста, возможная при заживлении субэпидермальных пузырей.

Эрозия — поверхностный дефект эпидермиса без поражения дермы.

Язва — глубокий дефект кожи с вовлечением дермы.

II. Структурные белки и анатомия кожи

Десмосома — межклеточный адгезивный комплекс, обеспечивающий сцепление кератиноцитов.

Гемидесмосома — адгезивный комплекс, обеспечивающий прикрепление базальных кератиноцитов к базальной мембране.

Дермоэпидермальное соединение (DEJ) — зона прикрепления эпидермиса к дерме.

Десмоглеины (DSG1, DSG3) — кальций-зависимые кадгерины, являющиеся основными аутоантигенами при пемфигусе.

Десмоколлины (DSC1–3) — адгезивные белки десмосом, мишени при IgA-пемфигусе.

BP180 (коллаген XVII типа) — трансмембранный белок гемидесмосом, основной антиген буллёзного пемфигоида.

BP230 — внутриклеточный якорный белок гемидесмосомы.

Коллаген VII типа — компонент якорных фибрилл, обеспечивающих связь базальной мембраны с дермой.

Ламинин-332 — ключевой белок базальной мембраны, обеспечивающий адгезию эпидермиса.

Корнеодесмосомы — специализированные межклеточные контакты рогового слоя.

III. Иммунопатогенез

Аутоантитела — антитела, направленные против собственных структур организма.

IgG4 — подкласс иммуноглобулинов, преобладающий при классическом пемфигусе.

IgA-пемфигус — форма пемфигуса с межклеточным отложением IgA.

Комплемент (C3) — компонент системы врождённого иммунитета, выявляемый при ПИФ.

Th2-иммунный ответ — тип иммунного ответа, способствующий продукции IgG4.

Tfh-клетки — Т-фолликулярные хелперы, регулирующие созревание В-клеток.

T-регуляторные клетки (Treg) — клетки, поддерживающие иммунную толерантность.

p38 MAPK — внутриклеточный сигнальный путь, участвующий в развитии акантолиза.

Src-киназы — тирозинкиназы, участвующие в нарушении адгезии кератиноцитов.

Fcα-рецептор — рецептор нейтрофилов, взаимодействующий с IgA.

Иммунокомплекс — комплекс антиген–антитело, откладывающийся в тканях.

IV. Клинические формы

Пемфигус вульгарный — тяжёлая форма пемфигуса с супрабазальным акантолизом и поражением слизистых.

Пемфигус листовидный — поверхностная форма с субкорнеальным акантолизом.

Себорейный пемфигус (pemphigus erythematosus) — клинический вариант листовидного пемфигуса.

Пемфигус вегетирующий — гиперпластический вариант пемфигуса вульгарного.

Паранеопластический пемфигус — тяжёлая аутоиммунная форма, ассоциированная с опухолями.

Буллёзный пемфигOID — субэпидермальный аутоиммунный дерматоз с напряжёнными пузырями.

Гестационный пемфигOID — вариант пемфигоида, ассоциированный с беременностью.

Линейный IgA-дерматоз — субэпидермальный дерматоз с линейным отложением IgA.

Герпетиформный дерматит Дюринга — иммунокомплексный дерматоз, ассоциированный с глютеновой энтеропатией.

Врождённый пузырный эпидермолиз — наследственная группа заболеваний с дефектами структурных белков кожи.

Синдром Стивенса–Джонсона (SJS) — тяжёлый токсико-аллергический эпидермальный некроз.

Токсический эпидермальный некролиз (TEN) — наиболее тяжёлая форма лекарственного поражения кожи.

V. Диагностика

Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) — метод выявления тканевых иммунных депозитов.

Непрямая иммунофлуоресценция — метод выявления циркулирующих антител.

Иммуноферментный анализ (ИФА) — количественный метод определения аутоантител.

Клетки Тцанка — акантолитические клетки при цитологическом исследовании.

Симптом Никольского — отслойка эпидермиса при боковом механическом воздействии.

Симптом Асбо–Ганзена — распространение пузыря при надавливании на его покрывку.

Перилезиональная биопсия — забор материала на расстоянии 3–5 мм от очага.

VI. Терапия

Глюкокортикостероиды (ГКС) — препараты первой линии при пемфигусе.

Индукционная терапия — начальный этап лечения, направленный на достижение контроля заболевания.

Консолидация — этап постепенного снижения дозы ГКС.

Поддерживающая терапия — применение минимальной эффективной дозы для предотвращения рецидива.

Стероид-зависимость — невозможность снижения дозы ГКС без рецидива.

Азатиоприн — иммуносупрессивный препарат, ингибирующий синтез пуринов.

Микофенолата мофетил — селективный ингибитор пролиферации лимфоцитов.

Ритуксимаб — моноклональное антитело к CD20, вызывающее деплецию В-клеток.

Биологическая терапия — таргетное лечение, направленное на определённые звенья иммунного ответа.

Стероид-сберегающая терапия — комбинация ГКС с иммуносупрессорами для снижения кумулятивной дозы гормонов.

Основная литература

Основная:

1. Eshboev E. X., Tashkenbayeva U. A. Dermatovenerologiya : darslik. — Toshkent, 2019.
2. Бутов Ю. С., Потекаев Н. Н. и др. Руководство по дерматовенерологии. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Bolognia J. L., Schaffer J. V., Cerroni L. Dermatology : in 2 vols. Vol. 1. — 5th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2024.
4. Habif T. P. Clinical Dermatology : a color guide to diagnosis and therapy. — 6th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2016.

Дополнительная литература:

1. Г.А. Исмаилова. Дерматовенерология- Ўқув қўлланма.-2022., Тошкент.
2. Олисова О.Ю., Кожные и венерические болезни. Учебник. - Москва. —Практическая медицина. 2015г.
3. Бутов Ю. С., Скрипкин Ю. К., Иванов О. Л. и др. Дерматовенерология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
2. James W. D., Elston D. M., Treat J. R., Rosenbach M. A., Neuhaus I. M. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. — 14th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2020.

Ижтимоий-сиёсий адабиётлар

(Общественно-политическая литература)

1. Мирзиёев Ш. М. Буюк келажакимизнинг мард ва олижаноб халкимиз билан бирга курашимиз. — Тошкент : «Ўзбекистон» нашриёт-матбаа ижодий уйи, 2017. — 485 б.
2. Мирзиёев Ш. М. Танқидий таҳлил, қатъий тартиб-интизом ва шахсий жавобгарлик — ҳар бир раҳбар фаолиятининг кундалик қондаси бўлиши керак. — Тошкент : «Ўзбекистон» нашриёт-матбаа ижодий уйи, 2017.
3. Мирзиёев Ш. М. Эркин ва фаровон, демократик Ўзбекистон давлатини биргаликда барпо этамиз. — Тошкент : «Ўзбекистон» нашриёт-матбаа ижодий уйи, 2016.
4. Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы. — Ташкент, 2017.
5. Стратегия развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы. — Ташкент, 2022.

Интернет сайты:

1. <http://www.venerologia.ru/venerologia/about.htm>
2. <http://www.dermis.net/dermisroot/en/home/index.htm>
3. <http://dermatlas.ru>
4. <http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/>
5. <http://www.dermnet.com>
6. <http://www.dermlectures.com>
7. www.tashmeduni.uz
8. Infocom.uz электрон журнал и: www.infocom.uz
9. www.press-uz.info
10. <http://www.uforum.uz/>
11. Axborot resurs markazi <http://www.assc.uz/>
12. <http://www.xabar.uz>
13. www.ziyonet.uz
14. www.edu.uz
15. www.pedagog.uz
16. www.tdpu.uz
17. www.risot.safewo

Список используемой литературы

1. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - Т. 92. - №6. - С. 43-56. doi: [10.25208/0042-4609-2016-92-6-43-56](https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-6-43-56)
2. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003 May;162(5):1515-20. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64284-8.
3. Al-Fouzan AW, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY. Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol.* 2006 Mar-Apr;24(2):109-12. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.011.
4. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):776-84. doi: 10.1038/jid.2011.390.
5. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):26-51. doi: 10.1007/s12016-017-8633-4.
6. Antiga E, Verdelli A, Calabrò A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Apr;148(2):163-9.
7. Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Feb;21(1):49-68. doi: 10.1007/s40257-019-00477-z.
8. Borradori L, Sonnenberg A. Hemidesmosomes: roles in adhesion, signaling and human diseases. *Curr Opin Cell Biol.* 1996 Oct;8(5):647-56. doi: 10.1016/s0955-0674(96)80106-2.
9. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):107-14. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020.
10. Burge S.M. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and genetic basis. *British Journal of Dermatology.* 1992;126(3):275–282.
11. Burge S. Darier's disease--the clinical features and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):193-205. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01165.x. Erratum in: *Clin Exp Dermatol* 1994 Sep;19(5):452.
12. Caux F. Diagnosis and clinical features of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2011 Jul;29(3):485-91, x. doi: 10.1016/j.det.2011.03.017.
13. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002 Mar;138(3):370-9. doi: 10.1001/archderm.138.3.370.

14. Chan LS, Lapierre JC, Chen M, Traczyk T, Mancini AJ, Paller AS, Woodley DT, Marinkovich MP. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol*. 1999 May;135(5):569-73. doi: 10.1001/archderm.135.5.569.
15. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B, André C, Roujeau JC, Chosidow O, Wolkenstein P. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1041-8. doi: 10.1111/bjd.12488.
16. Chen H. Epidermolysis bullosa. In: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. 2nd ed. New York: Springer; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-2401-1_81
17. Chikin VV, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Charikov VA. Epidermolysis bullosa acquisita. *Vestn Dermatol Venerol*. 2015;91(3):109–118. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-109-118.
18. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):349-55. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03661.x.
19. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, Yang CH, Lu CF, Wu JY, Liao YD, Chen YT. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008 Dec;14(12):1343-50. doi: 10.1038/nm.1884. Epub 2008 Nov 23
20. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):255–263. doi:10.1056/NEJMcpl302674
21. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dec;15(6):517-24. doi: 10.1007/s40257-014-0098-0
22. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):97-105. doi: 10.2165/00128071-200304020-00003.
23. Daniel B.S., Murrell D.F. Review of autoimmune blistering diseases: Pemphigoid diseases // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2019. — Vol. 33, Suppl. 6. — P. 168–174.
24. Das S. Erythema Multiforme Associated with Herpetic Pharyngitis. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jun;57(2):109-110. doi: 10.5152/tao.2019.4309.
25. Dhitavat J., Macfarlane S., Dode L. et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf is caused by mutations in ATP2A2: evidence that it is allelic to Darier disease. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):229–232. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12033.x
26. Elias PM. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep;132(9):2131-3. doi: 10.1038/jid.2012.246.
27. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007 Jun;35(4):495-516. doi: 10.1080/01926230701320337.

28. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Pfeiffer C, Schuster V, Zillikens D, Goebeler M, Hertl M, Nast A, Orzechowski HD, Sárdy M, Schmidt E, Sitaru C, Sporbeck B, Worm M. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Aug;13(8):833-44. doi: 10.1111/ddg.12606.
29. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
30. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 2;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16.
31. Görög A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, Dolinsek J, Drenovska K, Feliciani C, Hervonen K, Lakos Jukic I, Kinyó Á, Koltai T, Korponay-Szabó I, Marzano AV, Patsatsi A, Rose C, Salmi T, Schmidt E, Setterfield J, Shahid M, Sitaru C, Uzun S, Valitutti F, Vassileva S, Yayli S, Sárdy M. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jun;35(6):1251-1277. doi: 10.1111/jdv.17183.
32. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012 Jan-Feb;30(1):60-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011.
33. Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen M, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: update and review. *Clin Dermatol.* 2001 Nov-Dec;19(6):712-8. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00186-3.
34. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Dec 16;5:39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39.
35. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921.
36. Has C, Nyström A. Epidermal Basement Membrane in Health and Disease. *Curr Top Membr.* 2015;76:117-70. doi: 10.1016/bs.ctm.2015.05.003.
37. Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X. Classification and Antigen Molecules of Autoimmune Bullous Diseases. *Biomolecules.* 2023 Apr 20;13(4):703. doi: 10.3390/biom13040703.
38. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, Ikeda S, Mauro T, Epstein EH Jr. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet.* 2000 Jan;24(1):61-5. doi: 10.1038/71701.
39. Huff JC. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection. *Semin Dermatol.* 1992 Sep;11(3):207-10.

40. Ingen-Housz-Oro S. Dermatoze à IgA linéaire: revue de la littérature [Linear IgA bullous dermatosis: a review]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Mar;138(3):214-20. French. doi: 10.1016/j.annder.2011.01.010.
41. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):477-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
42. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1225-1225.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.007.
43. King RW. Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) treatment & management. *Medscape*. Updated November 3, 2022. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/788199-treatment>
44. Kridin, K. and Schmidt, E. (2021) Epidemiology of Pemphigus. *JID Innovations*, 1, Article 100004. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100004>
45. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier; 2021. Раздел: Cell injury and cell death.
46. Ladhani S., Evans R.W. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dis Child*. 1998.
47. Lipozenčić J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol*. 2012 Jan-Feb;30(1):51-5. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.009.
48. Mathur M, Paudel S, Bhattarai N, Karki S, Regmi S. Hailey-Hailey Disease: An Updated Review With a Focus on Therapeutic Mechanisms. *Health Sci Rep*. 2025 Jul 14;8(7):e71061. doi: 10.1002/hsr2.71061.
49. Miyamoto D, Gordilho JO, Santi CG, Porro AM. Epidermolysis bullosa acquisita. *An Bras Dermatol*. 2022 Jul-Aug;97(4):409-423. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.010.
50. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014 Mar;33(1):10-6. doi: 10.12788/j.sder.0058.
51. Myers EL, Culton DA. A Narrative Review of Pemphigoid Diseases: Bridging Associations, Comorbidities, and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025 Jul;15(7):1755-1770. doi: 10.1007/s13555-025-01444-9.
52. Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). *Med Clin North Am*. 2021 Jul;105(4):577-597. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.001.
53. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity: Classification and Clinical Aspects. In: *Chem Immunol Allergy*. Karger; 2007.
54. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Aug;74(8):1457-1471. doi: 10.1111/all.13765.
55. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:43-8. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1005.x.

56. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021 May;22(3):329-338. doi: 10.1007/s40257-020-00584-2.
57. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov;95(8):917-22. doi: 10.2340/00015555-2162.
58. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85. doi: 10.1056/NEJM199411103311906.
59. Saleh HM, Ross A, Sathe NC. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. [Updated 2025 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448135/?utm_source=chatgpt.com
60. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):728-731. doi: 10.1111/ced.13992.
61. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):354-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x.
62. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002 Mar 18;195(6):747-57. doi: 10.1084/jem.20011299.
63. Schmieder SJ, Sathe NC, Rosario-Collazo JA. Darier Disease. [Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519557/>
64. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther*. 2017 Jun;34(6):1235-1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y.
65. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 May 26;8:275-84. doi: 10.2147/CCID.S54681.
66. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):320-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
67. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous systemic lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 2011 Oct;29(4):649-53. doi: 10.1016/j.det.2011.06.002. Epub 2011 Aug 3.
68. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):889-902. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x.
69. Sondhi M, Vashist S, Mahajan VK. Darier's Disease - Response to Oral Vitamin A: Report of a Case and Brief Review. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Jan 13;11(1):72-78. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_85_19.
70. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest*. 1989 May;83(5):1443-8. doi: 10.1172/JCI114036.

71. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2014.
72. Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J, Healy E, Dissanayake M, Larrègue M, Perrussel M, Lehrach H, Munro CS, Strachan T, Burge S, Hovnanian A, Monaco AP. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet*. 2000 Apr 12;9(7):1131-40. doi: 10.1093/hmg/9.7.1131.
73. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 15;100(2):82-88.
74. Uitto J, Richard G, McGrath JA. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins. *Exp Cell Res*. 2007 Jun 10;313(10):1995-2009. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.03.029.
75. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell Tissue Res*. 2015 Jun;360(3):529-44. doi: 10.1007/s00441-015-2216-6.
76. Waschke, J. The desmosome and pemphigus. *Histochem Cell Biol* 130, 21–54 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0420-0>
77. Whitley R, Kimberlin DW, Prober CG. Pathogenesis and disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47449/>
78. Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med*. 1984 Apr 19;310(16):1007-13. doi: 10.1056/NEJM198404193101602.
79. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol*. 1995 Jun;132(6):921-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16950.x.
80. Zane JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S87-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.026.