

Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов

А.А. Кубанов^{1,2}, Л.Ф. Знаменская¹, Т.В. Абрамова²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Пузырные дерматозы — заболевания, характеризующиеся образованием пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках, выработкой аутоантител к структурным компонентам эпидермиса и/или дермы. Наиболее часто встречающимися заболеваниями из этой группы являются пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит, семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли. Диагностика буллезных дерматозов основана на оценке клинических признаков, результатов цитологического, гистологического исследований, иммунологических тестов. Однако ни один из существующих методов диагностики в отдельности не позволяет с абсолютной достоверностью поставить диагноз пузырного дерматоза. Поэтому для своевременной постановки диагноза и назначения адекватной терапии необходимо проводить широкий спектр клинических и лабораторных исследований.

Ключевые слова: **пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит, болезнь Хейли — Хейли, акантолитические клетки, гистологическое исследование, РИФ, ИФА.**

Контактная информация: abtava@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (6): 43—56.

Differential diagnostics of bullous dermatoses

A.A. Kubanov^{1,2}, L.F. Znamenskaya¹, T.V. Abramova²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

Bullous dermatoses are the diseases characterized by vesication and erosion of skin and/or mucos coats, production of autoantibodies against the structural components of epidermis and/or derma. The most frequent diseases of these disorders are pemphigus, bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, benign familial chronic pemphigus (Gougerot Hailey-Hailey disease). Diagnostics of bullous dermatoses is based on assessment of clinical signs, results of cytological and histological studies and immunological tests. However none of the current diagnostic methods allows to reveal bullous dermatosis severally and with absolute certainty. Consequently it is necessary to perform wide range of clinical and laboratory tests for early diagnosis and treatment order.

Key words: **Bullous dermatoses, bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, Hailey — Hailey disease, acantholytic cells, histological research, IFT, ELISA.**

Corresponding author: abtava@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 6: 43—56.

■ Пузырные дерматозы — группа заболеваний, при которых основным морфологическим элементом сыпи является пузырь. К этой группе заболеваний относятся пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит, семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли [1—3].

Пузырчатка (пемфигус) — тяжелое аутоиммунное пузырное заболевание, характеризующееся выработкой аутоантител к белкам межклеточной адгезии с развитием акантолиза и образованием пузырей на коже и/или слизистых оболочках. Пузырчаткой чаще болеют женщины в возрасте 40—60 лет [3, 4].

Аутоантитела при пузырчатке вырабатываются к структурным элементам десмосом: десмоглеинам 1-го и 3-го типов, десмоколлинам, ацетилхолиновым рецепторам, антимиохондриальным протеинам и другим белкам, локализующимся на поверхности кератиноцитов [5, 6].

Выделяют две основные клинические формы пузырчатки: вульгарная (обыкновенная) и листовидная. Вегетирующую пузырчатку рассматривают как вариант вульгарной, а себорейную (эритематозную) — листовидной. Кроме того, выделяют герпетиформную, лекарственную, паранеопластическую пузырчатку [4, 7].

Вульгарная пузырчатка обычно начинается с поражения слизистых оболочек рта. Больных беспокоят боли при глотании, гиперсаливация, специфический запах изо рта. При поражении глотки и гортани отмечается охриплость голоса. Учитывая поражение слизистой оболочки рта, носа, глотки, гортани, больные в начале заболевания обращаются к стоматологам, оториноларингологам, инфекционистам, терапевтам [1, 3, 8].

Клиническая картина при поражении слизистых оболочек рта характеризуется образованием пузырей различных размеров с тонкой крышкой, прозрачным или мутным содержимым, овальной, грушевидной или неправильной формы на видимо неизмененных слизистых оболочках зева, внутренней поверхности щек, боковой поверхности языка, твердого и мягкого нёба, подъязычной области, глотки, гортани. Пузыри, быстро вскрываясь, образуют легко кровоточащие эрозии ярко-красного цвета с блестящей влажной поверхностью, покрытые легко снимающимся фибринозным налетом, окаймленные обрывками эпителия (остатки крышки пузыря). В некоторых случаях эрозии быстро увеличиваются в размерах, поражая обширную поверхность слизистой оболочки рта [2, 8] (рис. 1).

В течение 3—6 мес. от начала поражения слизистых оболочек рта при отсутствии терапии на видимо неизмененных кожных покровах появляются вялые пузыри, быстро вскрывающиеся с образованием болезненных эрозий. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке ярко-розового или красного цвета с блестящей влаж-

ной поверхностью, имеют тенденцию к периферическому росту. При генерализации кожного процесса формируются обширные очаги поражения с ухудшением общего состояния [3, 9] (рис. 2).

Больным пузырчаткой характерны положительные клинические симптомы Никольского, Асбо-Хансена [1, 10].

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна свежих эрозий обнаруживаются акантолитические клетки [1—3].

На ранних стадиях пузырчатки при гистологическом исследовании биоптатов кожи очагов поражения определяется спонгиоз с проникновением в эпидермис эозинофильных лейкоцитов, в последующем образуются супрабазальные щели и пузыри [11].

При морфологическом исследовании характерными признаками являются супрабазальные пузыри, в полости которых присутствуют нити фибрина и акантолитические клетки округлой формы с эозинофильной цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами, располагающиеся изолированно или в виде небольших скоплений. Также в просвете пузыря могут обнаруживаться единичные эозинофилы и нейтрофилы. В дне пузыря, как правило, определяются клетки базального слоя, прикрепленные к базальной мембране с разрушенными межклеточными контактами, в результате чего они приобретают вид щетки [11, 12] (рис. 3).

Для диагностики пузырчатки применяется реакция иммунофлюоресценции (РИФ), позволяющая определять фиксацию IgG и компонентов комплемента в межклеточных промежутках шиповатого слоя эпидермиса [7, 13, 14] (рис. 4). При вульгарной пузырчатке фиксация IgG выявляется в коже уже на ранних стадиях заболевания.

В отдельных случаях отложение иммуноглобулинов и компонентов комплемента наблюдается не только в межклеточном пространстве эпидермиса, но и в зоне дермо-эпидермального соединения, что осложняет дифференциальную диагностику пузырчатки и буллезного пемфигоида [3, 7].

Для выявления циркулирующих антител к десмоглеинам 1-го и 3-го типов используется метод иммуноферментного анализа (ИФА). При вульгарной пузырчатке с изолированным поражением слизистой оболочки рта выявляются преимущественно антитела к десмоглеину 3-го типа, тогда как при наличии высыпаний на слизистых оболочках и коже могут обнаруживаться антитела к десмоглеину как 1-го, так и 3-го типа [14—16].

Вегетирующую пузырчатку в последние годы рассматривают как вариант вульгарной пузырчатки, характеризующейся развитием вегетаций в интратригониальных областях с возможным поражением слизистой оболочки рта. В начале заболевания наблюдается тенденция к локализации пузырей в области



Рис. 1. Вульгарная пузырчатка. Эрозии на слизистых оболочках рта, языке, красной кайме губ

кожных складок (подмышечных, пахово-бедренных, межъягодичных, под молочными железами). Пузыри с серозно-геморрагическим содержимым при вегетирующей пузырчатке имеют дряблую, легко вскрывающуюся покрывку. После вскрытия пузырей образуются эрозии с развитием вегетаций ярко-красного цвета, покрытых сероватым налетом со зловонным отделяемым. При слиянии эрозий образуются вегетирующие бляшки, по периферии которых наблю-

даются отдельные пустулезные элементы, что является поводом для дифференциальной диагностики с хронической язвенной вегетирующей пиодермией. Различают два типа вегетирующей пузырчатки — Нойманна и Аллопо. Тип Аллопо характеризуется отсутствием поражения слизистой оболочки рта и фиксации IgG в межклеточных промежутках эпидермиса, более доброкачественным течением с развитием спонтанных ремиссий [1, 2, 17].



Рис. 2. Вульгарная пузырчатка. Пузыри и эрозии на видимо неизменной коже

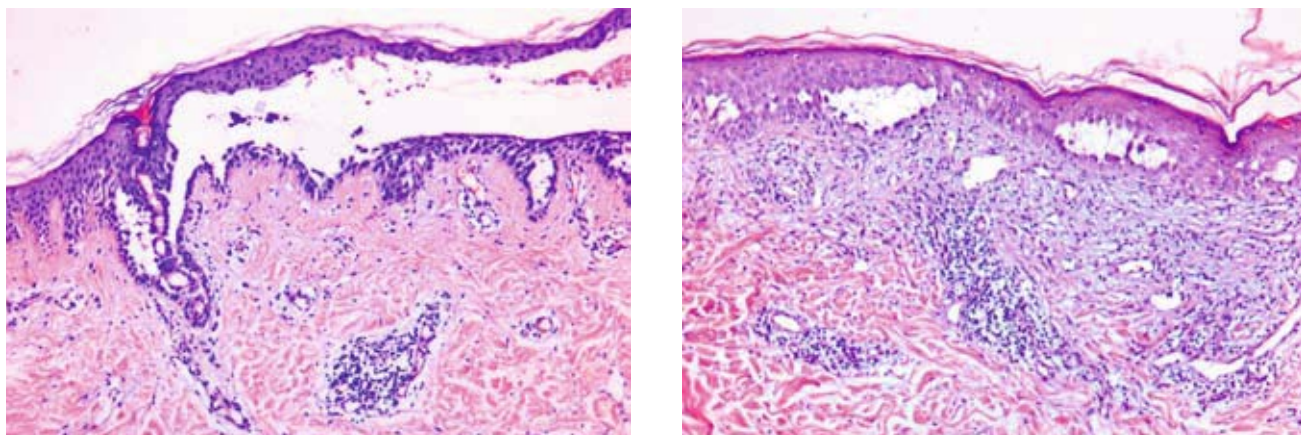
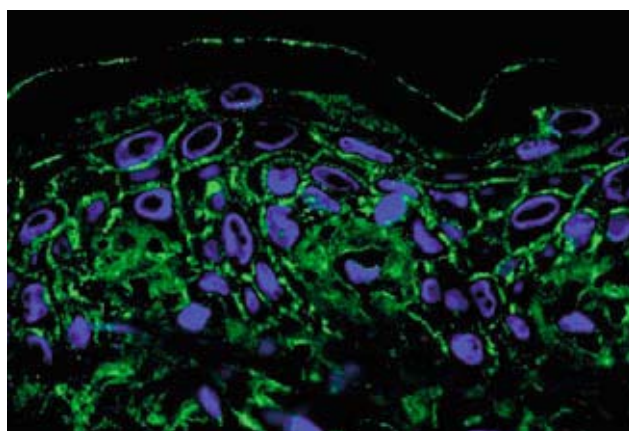
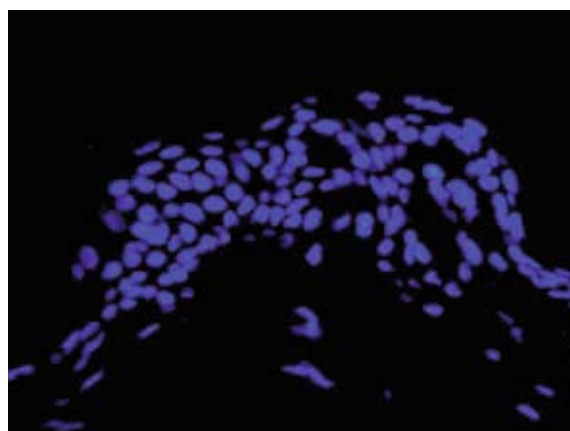


Рис. 3. Гистологическая картина вульгарной пузырчатки в развернутую стадию заболевания. Акантолиз, надбазальный пузырь, акантолитические клетки в полости пузыря. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином



а



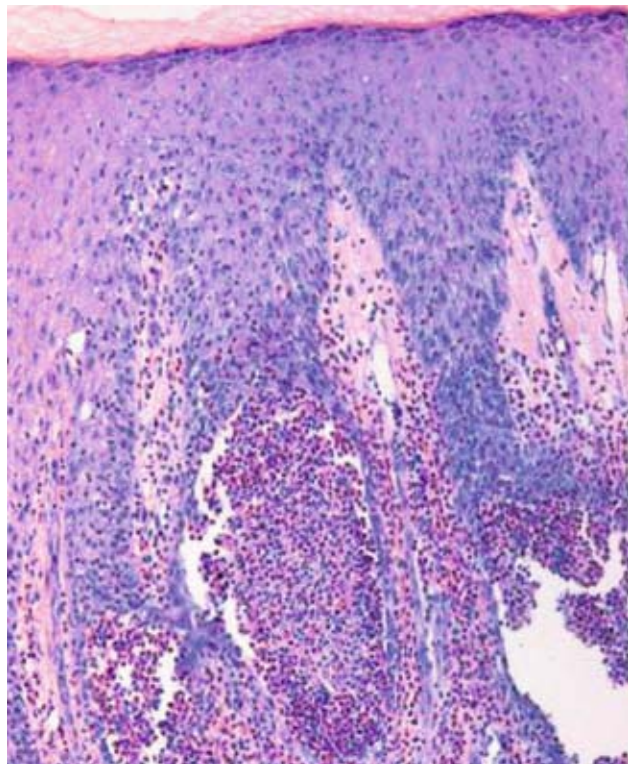
б

Рис. 4. РИФ (конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, КЛСМ): а — фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса у больного вульгарной пузырчаткой. $\times 600$; б — отсутствие фиксации IgG у здорового человека. $\times 200$

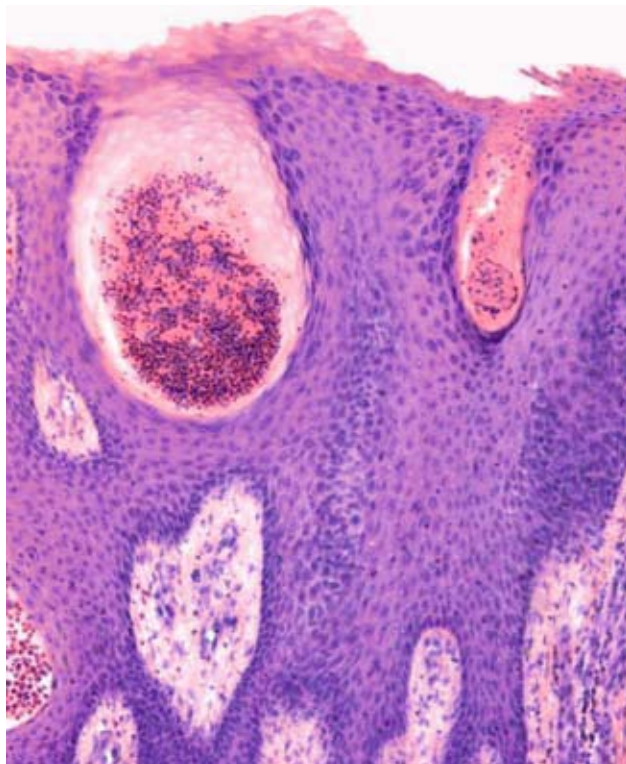
При морфологическом исследовании при типе Аллопо определяются спонгиозные полости и эозинофильные микроабсцессы, среди которых обнаруживаются единичные акантолитические клетки. При пузырчатке типа Нойманна выявляются внутриэпидермальные мелкие полости с супрабазальным акантолизом, в то время как эозинофильные микроабсцессы, как правило, отсутствуют. При обоих типах вегетирующей пузырчатки наблюдаются гиперкератоз, папилломатоз, акантоз. В верхней части дермы выявляют плотный инфильтрат, состоящий из эозинофилов и лимфоцитов, возможен отек сосочкового слоя дермы [18] (рис. 5).

Результаты РИФ при типе Нойманна аналогичны таковым при вульгарной пузырчатке (рис. 6).

При листовидной пузырчатке на коже лица, волосистой части головы, туловища появляются вялые поверхностные дряблые пузыри с тонкой покрывкой. Пузыри быстро вскрываются с образованием ярко-розовых эрозий, покрытых пластинчатыми корками. Характерным клиническим признаком листовидной пузырчатки является повторное образование пузырей под корками на месте прежних эрозий. Вследствие слияния пузырей образуются обширные эрозивные поверхности, частично покрытые многослойными корками [2, 17, 19] (рис. 7).



а



б

Рис. 5. Гистологическая картина вегетирующей пузырчатки. Супрабазальные микроабсцессы, содержащие эозинофилы и акантолитические клетки: а — $\times 50$; б — $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

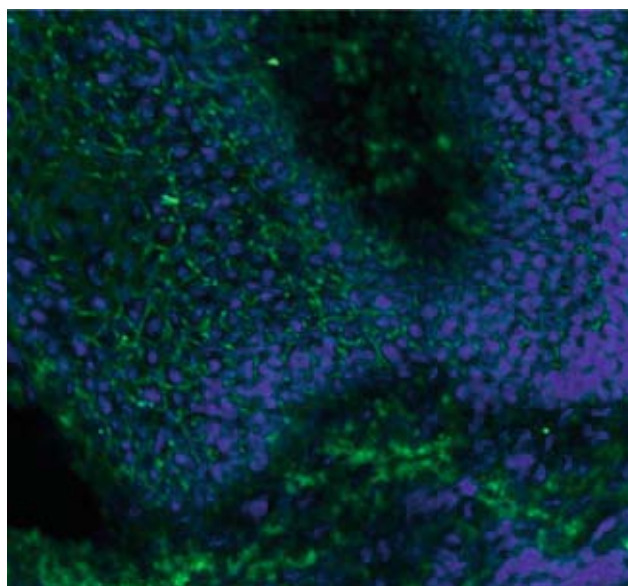


Рис. 6. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса у больного вегетирующей пузырчаткой. $\times 600$

Больных листовидной пузырчаткой беспокоят боль и жжение кожи. В отличие от вульгарной пузырчатки при листовидной пузырчатке поражение слизистых оболочек наблюдается крайне редко [17].

Начальные морфологические признаки листовидной пузырчатки проявляются спонгиозом, наиболее выраженным в верхней части эпидермиса, и наличием поверхностного дермального инфильтрата из эозинофилов и лимфоцитов, в последующем образуются мелкие очаги акантолиза в зернистом и верхних отделах шиповатого слоя, при слиянии которых формируются щели и пузыри с акантолитическими клетками. Нередко в этой зоне отсутствует роговой слой. Также могут формироваться субкорнеальные пустулы с нейтрофилами. В поздних стадиях в зернистом слое встречаются дискератотические клетки, напоминающие зерна при болезни Дарье [11, 18] (рис. 8).

При проведении РИФ у больных листовидной пузырчаткой фиксация IgG (реже IgA, IgM и компоненты комплемента) выявляется преимущественно в межклеточных промежутках верхних слоев эпидермиса [16] (рис. 9).

Эритематозная пузырчатка (син. себорейная, синдром Сенира — Ашера) — ограниченный вариант

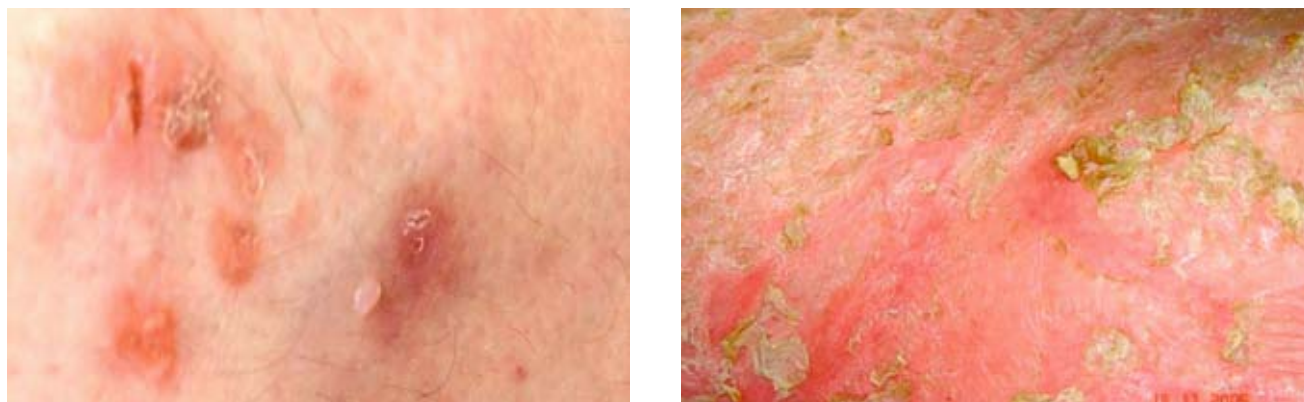
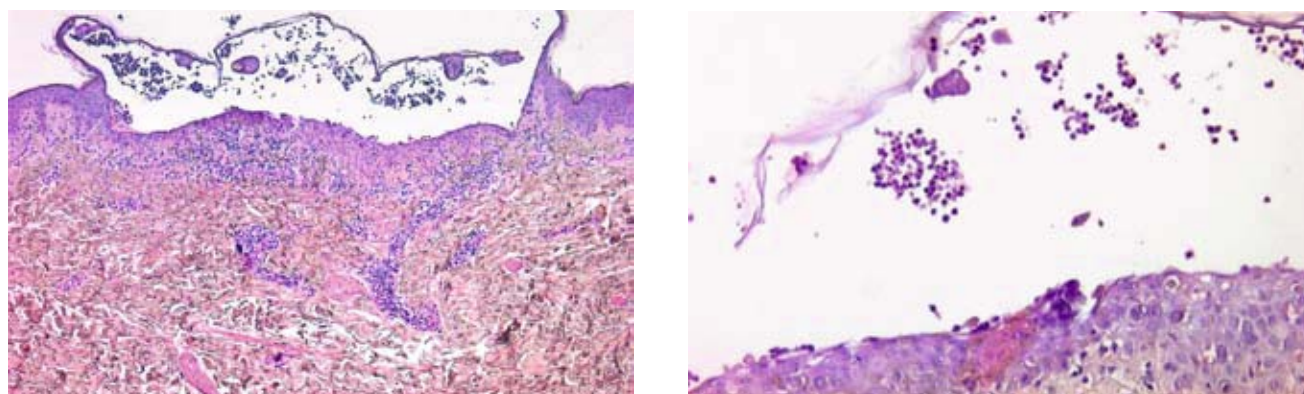


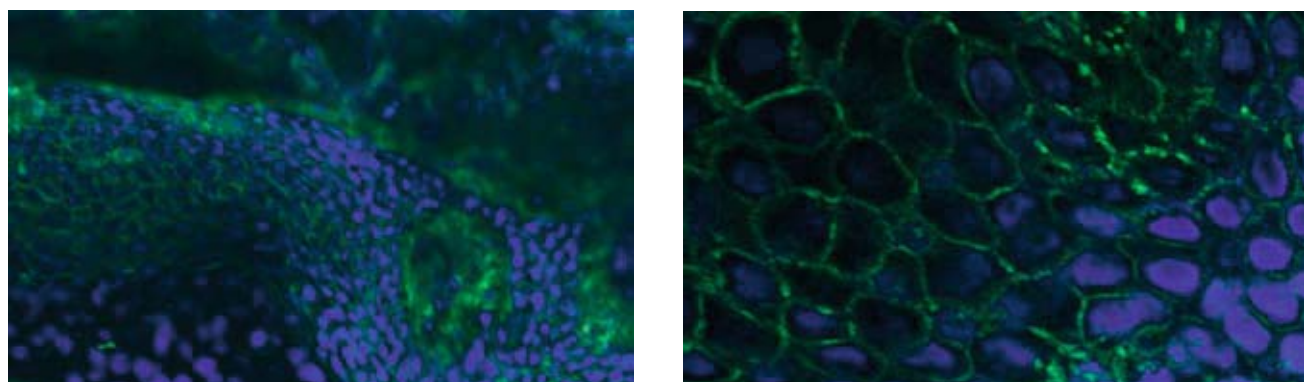
Рис. 7. Листовидная пузырчатка. Поверхностные пузыри, эрозии ярко-розового цвета, пластинчатые корки



а

б

Рис. 8. Гистологическая картина листовидной пузырчатки: субкорнеальный пузырь, содержащий акантолитические клетки: *а* — $\times 50$; *б* — $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином



а

б

Рис. 9. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgG в межклеточных промежутках верхних слоев эпидермиса у больного листовидной пузырчаткой: *а* — $\times 200$; *б* — $\times 600$

листовидной пузырьчатки, характеризующийся поражением преимущественно кожи лица и/или волосистой части головы и других себорейных участков. Заболевание встречается в любом возрасте, в том числе и у детей [17, 20].

Первые симптомы заболевания чаще наблюдаются на коже лица (преимущественно на коже носа и щек), реже — на волосистой части головы в виде эритематозного очага с четкими границами, на поверхности которого имеются легко удаляемые серовато-желтоватые чешуйки или корки. Корки образуются вследствие ссыхания экссудата пузырей. Пузыри при эритематозной пузырьчатке дряблые, с тонкой покрывкой, быстро вскрываются, из-за чего пациенты и врачи их зачастую не замечают. После удаления корок обнажается влажная эрозивная поверхность [2, 19, 20] (рис. 10).

В последующем возможна генерализация процесса. Высыпания в виде многослойных плотных или рыхлых серовато-желтых корок появляются на коже туловища, груди, межлопаточных, паравертебральных областей [3].

При насильственном отторжении корок отмечается болезненность. На нижней поверхности чешуйко-корок могут определяться белые шипики, что с учетом преимущественной локализации на лице в ряде случаев вызывает необходимость дифференцировать эту форму пузырьчатки с красной волчанкой. У больных себорейной пузырьчаткой, несмотря на ограниченный характер поражения, может наблюдаться медленная эпителизация эрозий даже при адекватной терапии; возможно поражение слизистых оболочек рта [2, 17, 20].

Гистологические признаки листовидной и эритематозной пузырьчатки практически идентичны и в основном различаются размерами пузыря [11] (см. рис. 8).

При РИФ, как и при листовидной пузырьчатке, обнаруживают отложения IgG на поверхности кератиноцитов верхних отделов эпидермиса, а также одновременно в зоне базальной мембраны [17, 21] (рис. 11).

Буллезный пемфигоид — приобретенное аутоиммунное буллезное заболевание с образованием субэпидермальных пузырей, чаще встречающееся у пожилых людей, но может наблюдаться у молодых и даже у детей [1, 2].

У больных буллезным пемфигоидом аутоантитела образуются к гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BPAG1 (BP230 с молекулярной массой 230 кД) и к трансмембранному гемидесмосомальному гликопротеину BPAG2 (BP180 с молекулярной массой 180 кД) [3].

Наиболее характерными клиническими симптомами буллезного пемфигоида являются крупные пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, плотной напряженной покрывкой на гиперемизированном или внешне неизменном фоне, сохра-



Рис. 10. Эритематозная пузырьчатка. Эрозии и корки на эритематозном фоне на коже лица, волосистой части головы и туловища

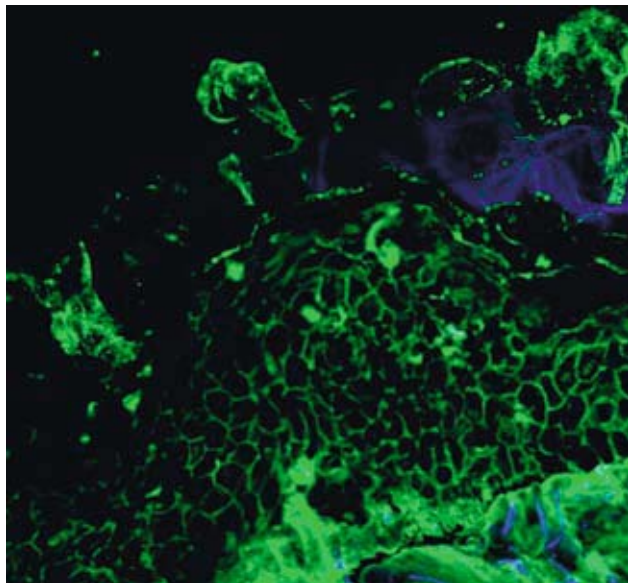


Рис. 11. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgG в межклеточных промежутках верхних слоев эпидермиса у больного эритематозной пузырчаткой. $\times 1000$



Рис. 12. Буллезный пемфигоид. Крупные и мелкие пузыри с серозным содержимым на коже туловища

няющиеся в течение нескольких дней. При вскрытии пузырей образуются эрозии, не склонные к периферическому росту, быстро эпителизирующиеся при отсутствии инфекции. Излюбленной локализацией высыпаний являются конечности, туловище, пахово-бедренные складки. Поражение кожи может носить как локализованный, так и генерализованный характер [22, 23] (рис. 12).

К редко встречающимся клиническим формам относят везикулезный, узловатый, эритродермический, себорейный, вегетирующий буллезный пемфигоид [3, 7, 22].

Изолированное поражение слизистой оболочки рта при буллезном пемфигоиде встречается у одной трети больных в виде пузырей от 0,5 до 2 см в диаметре с напряженной покрывкой, серозным или геморрагическим содержимым и локализующихся преимущественно на слизистых оболочках щек, а также десен, твердого нёба. При вскрытии пузырей образуются эрозии без тенденции к периферическому росту, без фибринозного налета, быстро эпителизирующиеся. Красная кайма губ поражается редко. Больных беспокоит зуд разной степени интенсивности [2, 8].

Симптом Никольского чаще отрицательный, но в редких случаях он может быть положительным вблизи пузырей.

При цитологическом анализе мазков-отпечатков, полученных со дна свежих пузырей, акантолитические клетки не обнаруживаются. В содержимом пузырей может определяться большое количество (более 20—30%) эозинофилов [1, 19].

При морфологическом исследовании биоптатов кожи больных буллезным пемфигоидом определяется субэпидермальный пузырь. В большинстве случаев в полости пузыря и в подлежащих участках дермы выявляется большое количество эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов. В периферических участках пузыря отмечаются выраженный отек дермы и дистрофические изменения клеток базального слоя. Воспалительный инфильтрат может быть как массивным, так и умеренным [11, 24] (рис. 13).

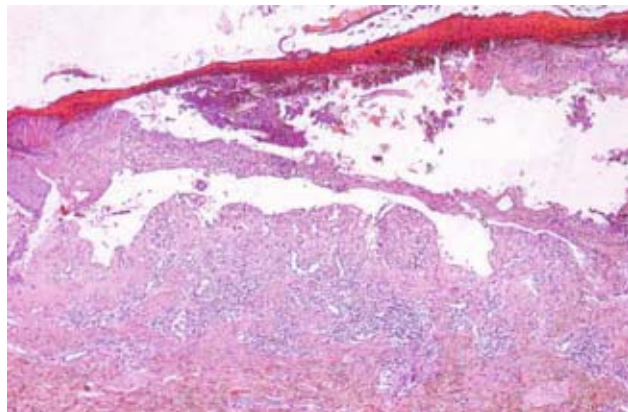
При РИФ выявляется линейное отложение IgG вдоль базальной мембраны [21, 25, 26] (рис. 14).

При серологическом исследовании крови методом ИФА у 60—70% больных выявляются циркулирующие антитела к белкам базальной мембраны (BP180 и BP230) [19, 22].

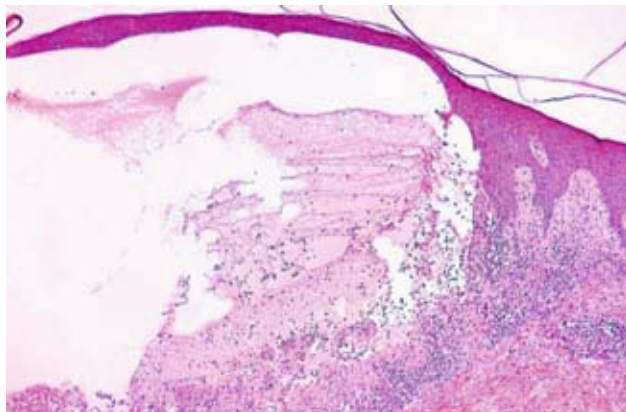
Герпетиформный дерматит (болезнь Дюринга) — приобретенный аутоиммунный буллезный дерматоз, характеризующийся образованием субэпидермальных пузырей и гранулярными отложениями IgA в сосочках дермы. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто болеют лица среднего возраста и пожилые. Женщины болеют в 2,5 раза чаще, чем мужчины [27].

У 90% больных герпетиформным дерматитом определяется глютенчувствительная энтеропатия. При дерматозе выявляются IgA к глиадину (компоненту глютена) и эндомизиуму (соединительной ткани, окружающей гладкие мышцы) [3].

Для клинической картины болезни Дюринга характерен истинный полиморфизм высыпаний, сопровождающихся зудом и жжением кожи. Среди первичных морфологических элементов выделяют уртикароподобные элементы; напряженные пузыри (пузырьки) с прозрачным или мутным, реже геморрагическим содержимым, с плотной покрывкой, рас-



a



б

Рис. 13. Гистологическая картина буллезного пемфигоида. Субэпидермальный пузырь, в просвете которого эозинофильные лейкоциты, лимфоциты и примесь нейтрофильных лейкоцитов. Выраженный воспалительный инфильтрат в дерме: *a* — $\times 50$; *б* — $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

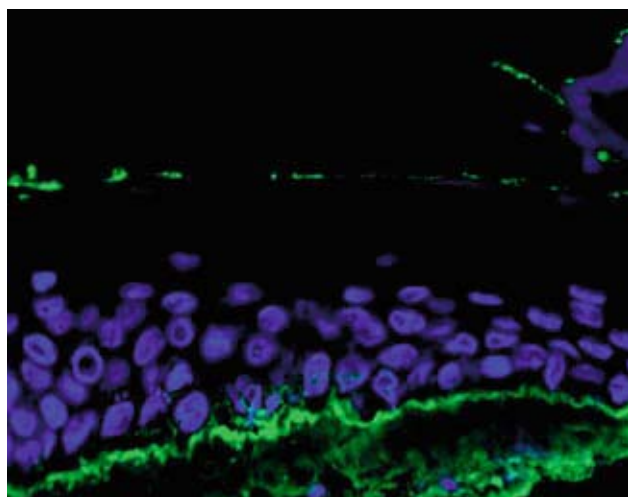


Рис. 14. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgG вдоль базальной мембраны у больного буллезным пемфигоидом. $\times 600$

полагающиеся кольцевидно или гирляндобразно, на отечном эритематозном фоне, характеризующиеся герпетическим расположением. После вскрытия пузырей образуются быстро эпителизирующиеся эрозии. Патологические элементы локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, крестца, ягодиц, разгибательных поверхностей конечностей [2, 9, 16] (рис. 15).

Поражение слизистых оболочек не характерно. Симптом Никольского отрицательный. В содержимом пузырей при цитологическом исследовании обнаружи-



Рис. 15. Герпетический дерматит. Пузыри, эрозии и корки на коже

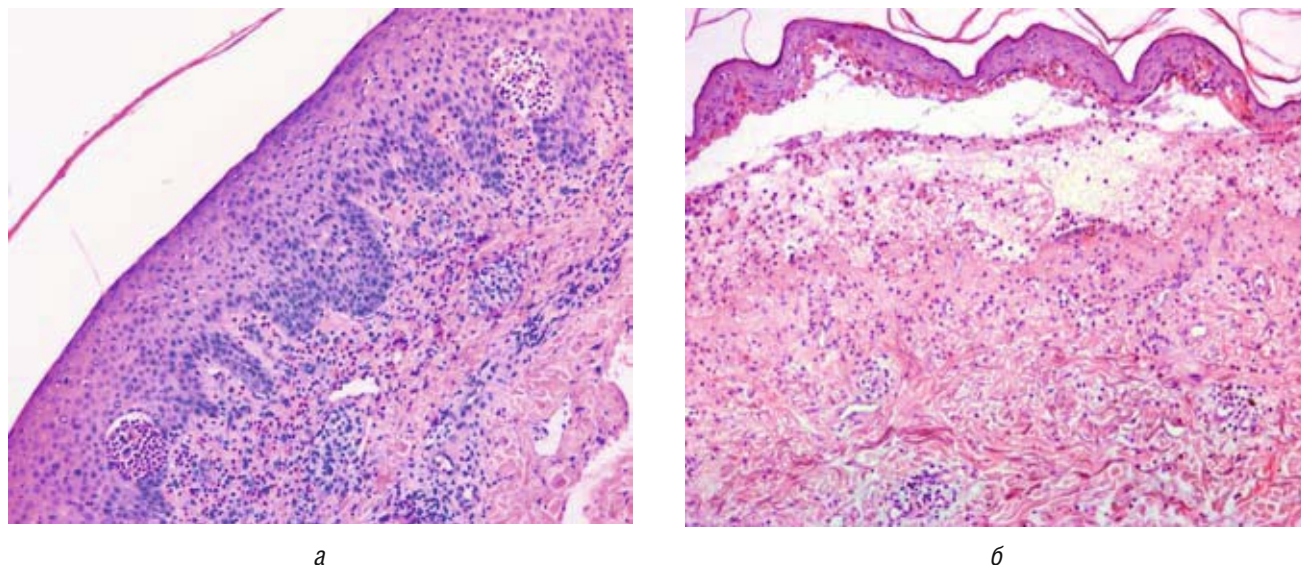


Рис. 16. Гистологическая картина герпетиформного дерматита: *а* — ранняя стадия заболевания: формирование микроабсцессов в области вершечек сосочков дермы, заполненных нейтрофилами и эозинофилами. $\times 100$; *б* — развернутая стадия заболевания: развитие субэпидермального пузыря, заполненного эозинофилами и нейтрофилами. $\times 50$. Окраска гематоксилином и эозином

вают большое количество эозинофилов, однако этот признак не является строго специфичным для герпетиформного дерматита, так как может наблюдаться и при буллезном пемфигоиде. Акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна эрозий отсутствуют [1—2, 16, 27].

При морфологическом исследовании биоптатов кожи больных дерматитом Дюринга характерные диагностические признаки выявляются только в свежих высыпных элементах. Формирование пузыря начинается с возникновения множественных эозинофильных абсцессов в сосочковом слое дермы, сопровождающихся резко выраженным отеком. В дальнейшем в этой зоне формируются субэпидермальные щели, которые позднее трансформируются в многокамерные пузыри, в просвете которых содержатся фибрин и большое количество эозинофилов. Полости пузыря сливаются, формируя крупный субэпидермальный пузырь, крышкой которого служит эпидермис с минимальными дистрофическими изменениями [28].

На поздних стадиях заболевания субэпидермальные однокамерные пузыри при герпетиформном дерматите сложно отличить от пузырей при буллезном пемфигоиде [11, 18] (рис. 16).

При проведении РИФ биоптатов видимо пораженной кожи наблюдается отложение IgA на верхушках дермальных сосочков в виде гранул [26] (рис. 17).

Серологическими маркерами герпетиформного дерматита являются циркулирующие аутоантитела (преимущественно IgA) к тканевой и эпидермальной трансглутаминазе, глиадину [28].

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли (болезнь Хей-

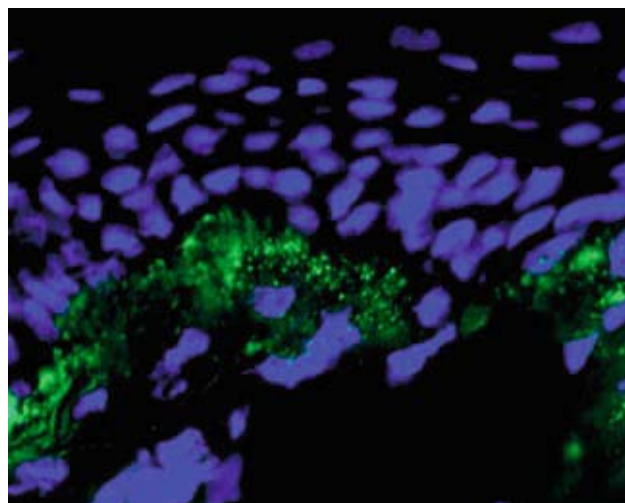


Рис. 17. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgA в виде гранул преимущественно в области вершечек сосочков дермы у больного герпетиформным дерматитом. $\times 600$

ли — Хейли) — буллезный дерматоз, преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание начинается чаще в возрасте 20—40 лет, однако имеются описания случаев дерматоза в более молодом и старшем возрасте [9, 29].

Развитие болезни Хейли — Хейли связано с мутациями гена *ATP2C1*, локализуемого на 3q21-g24 хромосоме, что приводит к нарушению синтеза тонофибрилл кератиноцитов. Однако механизм формирования пузырей окончательно не ясен. В последние годы появилась информация об участии аутоиммунного компонента в развитии заболевания [3, 29].

Отличительными признаками дерматоза являются семейный характер поражения кожи, доброкачественное течение, ухудшение кожного процесса в летнее время года [2].

Первичным элементом при болезни Хейли — Хейли является пузырь или группа пузырей с серозным содержимым на неизменной или слегка гиперемизированной коже, возникновение которых часто остается незамеченным больными, так как пузыри с тонкой покрывкой быстро вскрываются, а субъективные ощущения отсутствуют [2, 3, 30]. После вскрытия пузырей обнажаются эрозии, на дне которых образуются извилистые трещины по типу «мозговых извилин» (патогномоничный признак). При сливании пузырей образуются эрозивные бляшки с четкими границами, на поверхности которых имеются желтоватые корки. Характерен рост очагов по периферии (нередко видны вялые пузыри и мелкие единичные эрозии с обрывками покрывок пузырей) с разрешением в центральной части. Излюбленной локализацией очагов поражения служат преимущественно естественные складки: паховые, межъягодичные, подмышечные, под молочны-

ми железами, на боковой поверхности шеи, в области пупка, внутренней поверхности бедер [1—3, 30, 31] (рис. 18).

В некоторых случаях в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки рта, пищевода, глаз, гениталий. Возможно спонтанное разрешение патологических очагов без развития рубцовых изменений.

Симптом Никольского положителен не всегда и только в очагах поражения. Акантолитические клетки обнаруживают, но без признаков дегенерации [1, 2].

При морфологическом исследовании на ранних стадиях заболевания определяется акантолиз с образованием супрабазальных щелей, пузырей, в полости которых обнаруживаются полигональные, дискератотичные акантолитические клетки с хорошо очерченным ядром, сохранившейся эозинофильной цитоплазмой; нейтрофильные лейкоциты. При прогрессировании заболевания в эпидермисе появляются участки гиперплазии эпидермиса, которые в сочетании с акантолизом напоминают «полуразрушенную кирпичную стену» [11, 18] (рис. 19).

Отличительная черта болезни Хейли — Хейли (от вульгарной пузырчатки) — появление так называемых вилли: сосочков дермы, покрытых слоем базальных клеток, глубоко вдающихся в полость пузыря.

В дерме отмечается поверхностный, преимущественно периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов. Наличие в воспалительном инфильтрате эозинофилов не характерно [11, 12, 18].

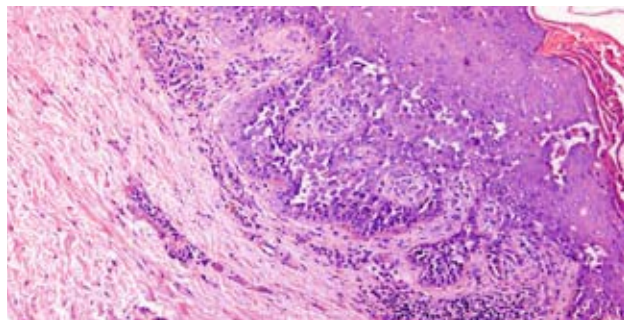
При проведении РИФ возможно выявление IgG в области базальной мембраны [3, 26, 29, 31] (рис. 20).



Рис. 18. Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли. Эрозии, корки, обрывки пузырей на эритематозном фоне



а



б

Рис. 19. Гистологическая картина пузырчатки Хейли — Хейли: а — супрабазальный пузырь с вдающимися в его просвет сосочками дермы, покрытыми слоем базальных клеток. $\times 40$; б — гиперплазия эпидермиса, акантолиз («полуразрушенная кирпичная стена»). $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

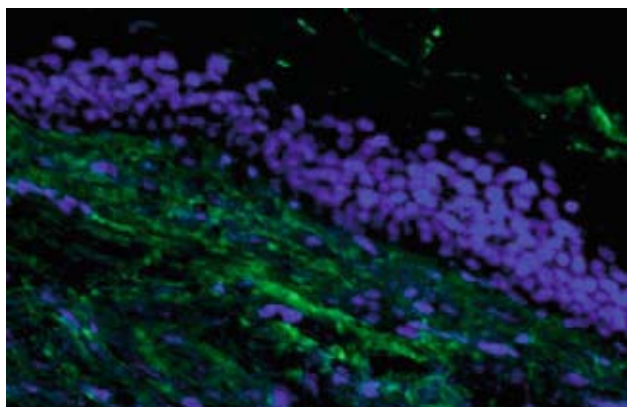


Рис. 20. РИФ (КЛСМ). Фиксация IgG вдоль базальной мембраны у больного болезнью Хейли — Хейли. $\times 1000$

Заключение

Проблема диагностики пузырных дерматозов — одна из наиболее важных и сложных в клинической дерматологии. Основными причинами сложности дифференциальной диагностики являются, с одной стороны, многообразие клинических форм внутри одной нозологии, с другой — сходство клинических проявлений при разных пузырных дерматозах, а также отсутствие патогномичных признаков заболеваний и достоверных методов лабораторной диагностики.

Таким образом, для дифференциальной диагностики пузырных дерматозов необходимы сбор анамнеза, проведение физикальных клинических обследований, а также спектра лабораторных исследований: цитологического, гистологического. Наряду с известными методами диагностики показано использовать реакцию иммунофлуоресценции и иммуноферментный анализ. ■

Литература

1. Torsuev N.A., Sheklakov N.D., Romanenko V.N. Bullous diseases. M: Medicina 1979; 296. [Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. М: Медицина 1979; 296.]
2. Berenbejn B.A., Studnicin A.A. Differential diagnostics of skin disorders. 2. M: Medicina 1989; 671. [Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней: руководство для врачей. 2. М: Медицина 1989; 671.]
3. Samtsov A.V., Belousova I.E. Bullous diseases. SPb: Kosta; 143. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб: Коста; 143.]
4. Dermatovenereology 2010. Clinical recommendations / RODV [edited by Kubanova A.A.]. M.: DEKS-PRESS 2010; 428. [Дерматовенерология 2010. (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов) (под ред. А.А. Кубановой). М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2010; 428.]
5. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V., Kubanova A.A., Samsonov V.A., Hapilova V.I. Pemphigus vulgaris: immunological aspects and possible mechanism of the disease development. Vestn dermatol venerol 1996; 2: 25—28. [Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания. Вестн дерматол венерол 1996; (2): 25—28.]
6. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity 2012; Vol. 45 (1): 7—35.
7. Kershenovich R., Hodak E., Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev 2014 Apr-May; Vol. 13 (4—5): 477—481.
8. Kubanov A.A., Sabanceva E.G., Ivanova E.V., Abramova T.V. Diagnosis of bullous dermatoses with lesions of the oral mucosa. Stomatologiya 2015; 94 (4): 49—52. [Кубанов А.А., Сабанцева Е.Г., Иванова Е.В., Абрамова Т.В. Диагностика буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки рта. Стоматология 2015; 94 (4): 49—52.]
9. Duvert-Lehembre S., Joly P. Autoimmune blistering diseases. Rev Med Interne 2014 Mar; Vol. 35 (3): 166—173.
10. Mahneva N.V. Nikolsky sign in autoimmune skin disorders. Russ Journ skin venerol diseases 2008; (5): 26—29. [Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов. Рос журн кожн вен бол 2008; (5): 26—29.]

11. Pathomorphology of skin diseases: a guide for doctors. Svetkova G.M., Mordovceva V.V., Vavilov A.M., Mordovcev V.N. M: Medicina 2003; 496. [Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. М: Медицина 2003; 496.]
12. Lever's histopathology of the skin. — 10th ad/ editor-in-child. E. Elder; associate editors, Rosolis. Elenirsas 2006; 1187.
13. Kubanov A.A., Katunina O.R., Abramova T.V. Investigation of skin autoantibodies fixation in pemphigus vulgaris patients with isolated oral mucosa lesions. Cytokines & inflammation 2014; (14, №3): 109—110. [Кубанов А.А., Катунина О.Р., Абрамова Т.В. Исследование фиксации аутоантител в коже больных вульгарной пузырчаткой при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта. Цитокины и воспаление 2014; 14 (3): 109—110.]
14. Kubanov A.A., Znamenskaya L.F., Abramova T.V., Svishchenko S.I. Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus. Vestn dermatol venerol 2014; (6): 121—130. [Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной акантолитической пузырчатки. Vestn dermatol venerol 2014; (6): 121—130.]
15. Kolos YU.V., Luk'yanov A.M. Blistering diseases: diagnostic significance of autoantibodies detection by immunofluorescence. Zdravoohranenie (Minsk) 2014; (3): 55—61. [Колос Ю.В., Лукьянов А.М. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа. Здравоохранение (Минск) 2014; (3): 55—61.]
16. Baum S., Sakka N., Artsi O. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev 2014 April — May; 13 (4—5): 482—489.
17. Kubanov A.A., Abramova T.V. Pemphigus: study guide. M: GBOU DPO РМАПО 2015; 54. [Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Пузырчатка: учеб. пособие. М: ГБОУ ДПО РМАПО 2015; 54.]
18. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin Pathogenesis, Diagnosis, Management 3rd ed. 2011; XXII: 594.
19. Tkachenko S.B., Teplyuk N.P., Minnibaev M.T. et al. Modern methods for differential diagnosis of true (autoimmune) pemphigus and bullous pemphigoid. Russ Journ skin venereal diseases 2015; (3): 17—22. [Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Миннибаев М.Т. и соавт. Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида. Рос журн кожн вен бол 2015; (3): 17—22.]
20. Znamenskaya L.F., Sharapova K.G. Pemphigus erythematosus. Vestn dermatol venerol 2008; (4): 73—75. [Знаменская Л.Ф., Шарапова К.Г. Себорейная (эритематозная) пузырчатка. Vestn dermatol venerol 2008; (4): 73—75.]
21. Mahneva N.V., Beleckaya L.V. Expression of early complement components in epidermis structures under immunopathologic conditions of skin. Vestn dermatol venerol 2008; (2): 52—63. [Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Экспрессия ранних компонентов комплемента в структурах эпидермиса при иммунопатологических заболеваниях кожи. Vestn dermatol venerol 2008; (2): 52—63.]
22. Teplyuk N.P. Bullous pemphigoid Lever (lecture review). Rus Journ skin venereal diseases 2007; (61): 43—49. [Теплюк Н.П. Буллезный пемфигоид (лекция-обзор). Рос журн кожн вен бол 2007; (61): 43—49.]
23. Chistyakova I.A., Isaeva D.R. Bullous pemphigoid of the Lever, the peculiarities of diagnosis and therapy. Vestn dermatol venerol 2008; (4): 63—67. [Чистякова И.А., Исаева Д.Р. Буллезный пемфигоид Лёвера, особенности клиники и терапии. Vestn dermatol venerol 2008; (4): 63—67.]
24. Mahneva N.V. Autoimmune bullous diseases diagnostics and treatment: an up-to-date view. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy 2011; (9): 15—17. [Махнева Н.В. Современный взгляд на диагностику и лечение аутоиммунных буллезных дерматозов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2011; (9): 15—17.]
25. Olisova O.YU., Teplyuk N.P., Tkachenko S.B., Varshavskij V.A. et al. The use of confocal laser scanning microscopy in the diagnostics of bullous pemphigoid of Lever. Al'manah klinicheskoy mediciny 2016; (44, 1): 33—38. [Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Ткаченко С.Б., Варшавский В.А. и др. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике буллезного пемфигоида Лёвера. Альманах клинической медицины 2016; (44, 1): 33—38.]
26. Mysorekar V.V., Sumathy T.K., Shyam Prasad A.L. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. Indian Dermatol Online J 2015 May-Jun; Vol. 6 (3): 172—180.
27. Karacheva YU.V., Prohorenkov V.I., Gajdash A.A. et al. Blistering diseases: clinical aspects and differential Diagnosis. Siberian medical review 2007; (3): 10—15. [Карачева Ю.В., Прохоренков В.И., Гайдаш А.А. и соавт. Буллезные поражения кожи: проблемы нозологии и дифференциальной диагностики. Сибирское медицинское обозрение 2007; (3): 10—15.]
28. Schmidt E., Zillikens D. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Blistering Skin Diseases. Dtsch Arztebl Int 2011 June; 108 (23): 399—405.
29. Makhneva N.V., Chernyshch E.S., Beletskaya L.V. Hailey — Hailey Disease: Specific Clinical, Morphological and Epidemiological Characteristics in Patients Living in Moscow Region. Doktor. ru 2015; (7, 108): 27—33. [Махнева Н.В., Чернышч Е.С., Белецкая Л.В. Клинико-морфологические и эпидемиологические особенности Хейли — Хейли в Московской области. Доктор.ру 2015; (7, 108): 27—33.]
30. Makhneva N.V., Davidenko E.B., Chernyshch E.S., Beletskaya L.V. Gougerot-Hailey-Hailey benign familial chronic pemphigus as an immunopathology. Ros zhurn kozhn ven bol 2014; (17, 2): 32—36. [Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Чернышч Е.С., Белецкая Л.В. Доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли в аспекте иммунопатологии. Рос журн кожн вен бол 2014; (17, 2): 32—36.]
31. Makhneva N.V., Teplyuk N.P., Shkrebets S.V., Michenko A.V. i dr. Diagnosis and pathogenesis of benign familial chronic pemphigma (clinical and immunopathological case report). Vestn dermatol venerol 2007; (1): 13—15. [Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Шкребец С.В., Миченко А.В. и др. О диагностике и патогенезе семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли (клиническое и иммунопатологическое наблюдение). Vestn dermatol venerol 2007; (1): 13—15.]

об авторах: ▶

Кубанов А.А. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Знаменская Л.Ф. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Абрамова Т.В. — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье